



Progetto speciale "Cardio-Oncologia" 2011-2013

CARDIO-ONCOLOGIA 2013

**La gestione del paziente oncologico
prima, durante e dopo trattamenti con farmaci
potenzialmente cardiotossici**

A cura di:



Intermedia editore

Via Malta 12/B – 25124 Brescia

Tel. 030 226105 – fax 030 2420472

intermedia@intermedianews.it – www.medinews.it

Progetto speciale "Cardio-Oncologia" 2011-2013

CARDIO-ONCOLOGIA 2013

La gestione del paziente oncologico
prima, durante e dopo trattamenti con farmaci
potenzialmente cardiotossici



Progetto speciale "Cardio-Oncologia" 2011-2013

AIOM - ANMCO - AICO - ICOS - SIF

COORDINATORE:

Stefania Gori

U.O.C. Oncologia Medica

Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria, Negrar (Vr)

COMPONENTI:

Sandro Barni

A.O. Treviglio-Caravaggio, Treviglio (Bg)

U.O. Oncologia Medica

Irma Bisceglia

Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Cardiologia Riabilitativa e Preventiva

Sergio Bracarda

Azienda USL 8, Arezzo

U.O.C. Oncologia Medica

Vito Calabrese

Università Campus Bio-Medico, Roma

Cardiologia

Daniela Cardinale

Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano

Divisione Cardiologia

Unità di Cardioncologia

Erberto Carluccio

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Maria della

Misericordia, Perugia

Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare

Carla Cavaliere

Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale"

IRCCS, Napoli

Oncologia Medica

Carmela Coppola

Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale"

IRCCS, Napoli

Struttura Complessa di Cardiologia

Carmine D'Aniello

A. O. U. Federico II, Napoli

Oncologia Medica

Michelino De Laurentiis

Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale"

IRCCS, Napoli

U.O.C. Oncologia Medica Senologica

Emanuela Dell'Aquila

Università Campus Bio-Medico, Roma

Oncologia Medica

Pompilio Faggiano

Spedali Civili, Brescia

U.O. Cardiologia

Jennifer Foglietta

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Maria della

Misericordia, Perugia

S.C. Oncologia Medica

Alessandra Gennari

Ospedali Galliera, Genova

Oncologia Medica

Paola Ghione

IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San

Martino IST, Genova

Cattedra di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare

Michela Guardascione

Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia,

Udine

Oncologia

Marco Guerrini

*IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino
IST, Genova
Cattedra di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare*

Alessandro Inno

*Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria, Negrar (Vr)
U.O.C. Oncologia Medica*

Rosanna Lauciello

*Azienda Ospedaliera Universitaria S. Maria della
Misericordia, Perugia
S.C. Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare*

Chiara Lestuzzi

*Centro di Riferimento Oncologico (CRO) IRCCS,
Aviano (Pn)
Cardiologia*

Elena Lucca

*Humanitas Gavazzeni, Bergamo
Cardiologia*

Francesca Macera

*Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Milano
U.O. Cardiologia 2 Insufficienza cardiaca e Trapianto*

Nicola Maurea

*Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale"
IRCCS, Napoli
Struttura Complessa di Cardiologia*

Giorgio Minotti

*Università Campus Bio-Medico, Roma
CIR e Scienze del Farmaco*

Fabrizio Oliva

*Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Milano
Dip. Cardiotoracovascolare "A. De Gasperis"
Cardiologia 2 - Insufficienza Cardiaca e Trapianto
Cardiaco*

Stefano Oliva

*IRCCS Istituto Oncologico "G. Paolo II", Bari
Cardiologia*

Maurizio Pieroni

*Azienda USL 8, Arezzo
U.O.V. Cardiologia*

Karim Rihawi

*Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia,
Udine
Oncologia*

Giulia Russo

*ASSI Triestina, Trieste
Centro Cardiovascolare*

Valentina Sini

*Policlinico Umberto I, Roma
U.O.C. Chirurgia Senologica*

Paolo Spallarossa

*IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino
IST, Genova
Cattedra di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare*

Luigi Tarantini

*Azienda ULSS numero 1 - Ospedale San Martino,
Belluno
Divisione di Cardiologia*

Giuseppe Tonini

*Università Campus Bio-Medico, Roma
U.O.C. Oncologia Medica*

Alessia Vatrano

*A. O. Pugliese Ciaccio, Catanzaro
Dipartimento Oncoematologico*



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Via Nöe, 23 - 20133 Milano
 tel. +39 02 70630279
 fax +39 02 2360018
 aiom@aiom.it
 www.aiom.it

Consiglio Direttivo Nazionale Aiom 2011-2013

PRESIDENTE

Marco Venturini (†2011)

Stefano Cascinu

*Azienda Ospedaliero-Universitaria Umberto I
 Lancisi-Salesi, Ancona*

SEGRETARIO

Carmine Pinto

Azienda Ospedaliero-Universitaria, Bologna

TESORIERE

Stefania Gori

Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria, Negrar (VR)

CONSIGLIERI

Massimo Aglietta

Istituto Ricerca e Cura del Cancro, Candiolo (TO)

Giuseppe Altavilla

Azienda Ospedaliero-Universitaria, Messina

Editta Baldini

Ospedale “Campo di Marte”, Lucca

Giovanni Bernardo

Istituto Cura Città di Pavia, Pavia

Saverio Cinieri

ASL di Brindisi, Brindisi

Fabio Puglisi

Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine

Pierosandro Tagliaferri

*Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro
 Fondazione Tommaso Campanella*

Giuseppe Tonini

Università Campus Bio-Medico, Roma



Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri

Consiglio Direttivo ANMCO 2012-2014

PRESIDENTE

Francesco Maria Bovenzi
Ospedale Campo di Marte, Lucca

PRESIDENTE DESIGNATO

Michele Massimo Gulizia
Ospedale Garibaldi-Nesima - Azienda Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

PAST-PRESIDENT

Marino Scherillo
Azienda Ospedaliera G. Rummo, Benevento

VICE-PRESIDENTE

Serenza Rakar
Ospedale Cattinara - Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Trieste

VICE-PRESIDENTE

Fabrizio Oliva
Ospedale Niguarda, Milano

SEGRETARIO

Roberto Ceravolo
Ospedale Civile Pugliese, Catanzaro

TESORIERE

Angelo Sante Bongo
Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Novara

CONSIGLIERI

Maurizio Giuseppe Abrignani
Ospedale Civile Sant'Antonio Abate, Erice (TP)

Gianfranco Alunni
Azienda Ospedaliera di Perugia - Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia

Furio Colivicchi
Ospedale San Filippo Neri, Roma

Paolo Colonna
Ospedale Consorziale Policlinico, Bari

Carmine Riccio
Azienda Ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano, Caserta

Roberto Valle
Ospedale Civile, Chioggia (VE)



Associazione Italiana di CardiOncologia

Consiglio Direttivo AICO

PRESIDENTE

Nicola Maurea

Istituto Nazionale Tumori INT “Fondazione Pascale” - IRCCS, Napoli

VICE PRESIDENTE

Sandro Barni

Ospedale “Treviglio-Caravaggio”, Treviglio (BG)

SEGRETARIO

Stefano Oliva

IRCCS Istituto Tumori “Giovanni Paolo II”, Bari

TESORIERE

Rosario Vincenzo Iaffaioli

Istituto Nazionale Tumori “Fondazione Pascale” - IRCCS, Napoli

CONSIGLIERI

Biagio Agostara

Azienda di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Ospedale Civico e Benfratelli G. di Cristina e M. Ascoli, Palermo

Claudio Arra

Istituto Nazionale Tumori “Fondazione Pascale” - IRCCS, Napoli

Michelino De Laurentiis

Istituto Nazionale Tumori “Fondazione Pascale” - IRCCS, Napoli

Attilio Guarini

IRCCS Istituto Tumori “Giovanni Paolo II”, Bari

Chiara Lestuzzi

CRO Aviano, Aviano

Enzo Montemurro

Presidio “Scillesi d’America”, Scilla (RC)

Luigi Padeletti

Università degli Studi Firenze, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Firenze

Pasquale Perrone Filardi

Università degli Studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Scienze biomediche avanzate, Napoli

Carlo Gabriele Tocchetti

Clinica Montevergine, Mercogliano (AV)



Consiglio Direttivo ICOS

PRESIDENT

Carlo Cipolla

VICE-PRESIDENT

Daniela Cardinale

SCIENTIFIC SECRETARY

Giuseppe Curigliano

SCIENTIFIC COMMITTEE

Fabio Ciceri

Tommaso De Pas

Aaron Goldhirsch

Piergiuseppe Pelicci

Maria Teresa Sandri

Thomas Suter

EDUCATION/GUIDELINE COMMITTEE

Adriana Albini

Alessandro Colombo

LEGAL ASSISTANCE

Franco Del Curto

TREASURER

Flavio Pirola

FUND RAISING

Natalia Pozzi

WEB DEVELOPMENT

Gioia Tamborini



Consiglio Direttivo SIF 2011-2013

PRESIDENTE

Pier Luigi Canonico

Direttore del Dipartimento di Scienze del Farmaco, professore di prima fascia, farmacologia - Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro"

PRESIDENTE ELETTO

Francesco Rossi

Magnifico Rettore Seconda Università degli Studi di Napoli

PAST PRESIDENT

Carlo Riccardi

Professore Ordinario Farmacologia - Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - Sez. Farmacologia Univ. Perugia

SEGRETARIO

Liberato Berrino

Prof. Ordinario di Farmacologia Facoltà di Medicina e Chirurgia - Seconda Università degli Studi di Napoli

CONSIGLIERI

Emilio Clementi

*Professore Ordinario di Farmacologia
Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche
"L. Sacco" - Univ. Milano*

Salvatore Cuzzocrea

*Professore Ordinario di Farmacologia
Dip. Clinico-Sperimentale di Medicina e Farmacologia
Univ. Messina*

Romano Danesi

*Professore Ordinario di Farmacologia
Dip. Medicina Clinica e Sperimentale - Univ. Pisa*

Patrizia Hrelia

Professore Ordinario di Farmacologia - Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie - Univ. Bologna

Giovan Battista Leproux

Executive Medical Director di Bristol Myers Squibb

Mariangela Serra

Prof. Ordinario - Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente - Sezione di Neuroscienze - Cittadella Universitaria di Monserrato - Univ. Cagliari

Indice

1. Introduzione	15
2. Cardiotossicità da Antracicline	17
<i>Jennifer Foglietta, Alessandra Gennari, Michelino de Laurentiis, Marco Guerrini, Paola Ghione, Daniela Cardinale, Paolo Spallarossa</i>	
2.1 Le antracicline: meccanismi d'azione antitumorale e indicazioni terapeutiche	17
2.2 Classificazione della cardiotossicità da antracicline	17
2.3 I meccanismi fisiopatologici della cardiotossicità	18
2.3.1 <i>Le cellule bersaglio</i>	19
2.3.2 <i>La teoria degli stress multipli</i>	19
2.3.3 <i>Progressione del danno da antracicline</i>	21
2.4 Prevenzione della cardiotossicità	21
2.4.1 <i>Schemi di chemioterapia non contenenti antracicline</i>	21
2.4.2 <i>Antracicline liposomiali</i>	22
2.4.3 <i>Cardioprotezione</i>	23
2.4.4 <i>Identificazione precoce dei pazienti a rischio di disfunzione ventricolare sinistra</i>	24
2.5 Classificazione dell'insufficienza cardiaca	26
2.6 Trattamento della disfunzione ventricolare sinistra	27
2.7 Considerazioni finali	29
Bibliografia	29
3. Cardiotossicità da Fluoropirimidine	31
<i>Emanuela Dell'Aquila, Jennifer Foglietta, Sandro Barni, Chiara Lestuzzi, Irma Bisceglia, Giulia Russo, Pompilio Faggiano, Luigi Tarantini</i>	
3.1 Fluoropirimidine: meccanismi d'azione antitumorale e indicazioni terapeutiche	31
3.1.1 <i>Il 5-fluorouracile</i>	31
3.1.2 <i>La capecitabina</i>	33
3.2 Fluoropirimidine e cardiotossicità	34
3.2.1 <i>Patogenesi della cardiotossicità</i>	35
3.2.2 <i>Manifestazioni cliniche e gestione del paziente</i>	35
Bibliografia	36

4. Cardiotossicità da farmaci anti-HER2	37
<i>Stefania Gori, Jennifer Foglietta, Valentina Sini, Alessandro Inno, Erberto Carluccio, Rosanna Lauciello, Carmela Coppola, Nicola Maurea</i>	
4.1 Farmaci anti-HER2: meccanismi d'azione antitumorale e indicazioni terapeutiche	37
4.2 Trastuzumab	37
4.2.1 Meccanismo d'azione	37
4.2.2 Indicazioni terapeutiche	39
4.2.3 Trastuzumab nel carcinoma mammario	39
4.2.4 Trastuzumab nel carcinoma gastrico	43
4.3 T-DM1	44
4.3.1 Meccanismo d'azione	44
4.3.2 Indicazioni terapeutiche	44
4.4 Pertuzumab	46
4.4.1 Meccanismo d'azione	46
4.4.2 Indicazioni terapeutiche	46
4.5 Lapatinib	47
4.5.1 Meccanismo d'azione	47
4.5.2 Indicazioni terapeutiche	47
4.6 Afatinib	48
4.7 Neratinib	48
4.8 Meccanismi fisiopatologici della cardiotossicità da Trastuzumab	49
4.9 Valutazione del paziente prima, durante e dopo il trattamento con Trastuzumab	55
4.10 La terapia per il paziente che sviluppa cardiotossicità	56
4.11 Conclusioni	57
Bibliografia	58

5. Cardiotoxicità da farmaci antiangiogenici	65
<i>Carla Cavaliere, Carmine D'Aniello, Alessia Vatrano, Francesca Macera, Luigi Tarantini, Sergio Bracarda</i>	
5.1 Farmaci antiangiogenetici: meccanismi d'azione ed indicazioni terapeutiche	65
5.2 Meccanismi fisiopatologici della cardiotoxicità – Aspetti generali	67
5.3 Sunitinib	68
5.3.1 <i>Ipertensione</i>	69
5.3.2 <i>Disturbi cardiaci</i>	69
5.3.3 <i>Prolungamento dell'intervallo QT</i>	72
5.3.4 <i>Eventi tromboembolici venosi</i>	72
5.3.5 <i>Eventi tromboembolici arteriosi</i>	73
5.4 Sorafenib	73
5.4.1 <i>Ipertensione</i>	73
5.4.2 <i>Disturbi cardiaci</i>	74
5.4.3 <i>Prolungamento dell'intervallo QT</i>	74
5.4.4 <i>Eventi tromboembolici arteriosi</i>	75
5.5 Bevacizumab	75
5.5.1 <i>Ipertensione</i>	76
5.5.2 <i>Eventi tromboembolici arteriosi</i>	77
5.5.3 <i>Eventi tromboembolici venosi</i>	78
5.5.4 <i>Disturbi cardiaci</i>	78
Bibliografia	79
6. Inquadramento multifarmacologico della cardiotoxicità e dei fenotipi clinici	83
<i>Giorgio Minotti, Giuseppe Tonini, Stefano Oliva</i>	
Bibliografia	90
Glossario	93

1. Introduzione

La cardio-oncologia è una disciplina relativamente giovane, finalizzata alla diagnosi, alla prevenzione e/o al trattamento delle complicanze cardiovascolari (aritmie, disfunzioni contrattili, ischemia, o disturbi pressori, ma anche di eventi emocoagulativi) delle terapie antitumorali.

Poiché la cardio-oncologia si fonda sul concetto di consapevolezza del rischio, sia da parte dei medici curanti che dei pazienti, è importante che non si oscilli dalla sottovalutazione all'allarmismo infondato.

Molto dipende da cosa si intende per cardiotossicità. Per quanto paradossale, una definizione semplice e diretta di cardiotossicità non esiste. Sono tramontati i tempi in cui il trattamento di un paziente oncologico si complicava precocemente con scompenso, tachiaritmie, crisi anginose. Con i trattamenti attuali e un rigoroso controllo farmacologico delle comorbidità presenti al momento della diagnosi oncologica, eventi clinici precoci sono infrequenti. Sembrerebbe invece che la cardiotossicità possa emergere col passare del tempo (anche anni) dopo il completamento delle terapie. Sembrerebbe, in altri termini, che i farmaci antitumorali lascino tracce indelebili (*pharmacologic signatures*) che, solo con il tempo e il sovrapporsi di patologie comuni, emergono sotto forma di eventi clinici.

Le dimostrazioni più convincenti provengono dai lungo-sopravvissuti di neoplasie diagnosticate in età infantile o adolescenziale: in questi soggetti si osserva una preoccupante incidenza di scompenso, infarto ed ictus. Più sfumati, invece, sono i dati sui lungo-sopravvissuti di neoplasie diagnosticate in età adulta, proprio perché il fattore tempo è più limitato e la dinamica della cardiotossicità ha meno spazio per esprimersi. Come quantificare allora il problema: importante, significativo, piccolo? Diventa essenziale cogliere dettagli che in altri tempi sarebbero rimasti confinati alla curiosità (alterazioni asintomatiche della cinetica segmentale, iniziali disfunzioni diastoliche, innalzamenti anche modesti dei livelli circolanti di troponina ed ormone natriuretico, ecc.) e che invece *potrebbero* preparare la strada a eventi maggiori futuri e che per questo richiedono un alto livello di attenzione. Davanti a questi piccoli segnali non esiste ancora una modalità di comportamento, che può andare dalla pianificazione di un follow up intensivo (ma non ossessivo) all'introduzione di farmaci cardiovascolari (con l'incertezza, nel caso vengano introdotti, della durata del trattamento). E rimangono nel contempo senza risposta questo tipo di quesiti:

- si sta curando il paziente oppure reperti di laboratorio?
- nel caso tali segnali abbiano un significato preparatorio a eventi tardivi più seri, è opportuno prevenire tali eventi, superando la resistenza concettuale a una *overmedication* di pazienti già complessi per altri motivi, oppure no?

La cardio-oncologia non è più soltanto sinonimo di cardiotossicità da antracicline, dal momento che sono molti i farmaci antitumorali che possono essere cardiotossici. Inoltre, il rischio

cardiotossico dei farmaci antineoplastici può essere amplificato dalle caratteristiche dei pazienti. La cardio-oncologia vive di molte domande e poche certezze.

Il rapporto rischio/beneficio rimane tuttavia spesso a favore dell'uso di farmaci antitumorali, anche cardiotossici, in quanto l'impatto *life saving* di questi farmaci oscura il prezzo da pagare (rischio di eventi cardiovascolari), fatti salvi i casi in cui il rischio cardiovascolare di partenza è talmente elevato da costituire controindicazione assoluta ad un particolare trattamento.

Obiettivi della cardio-oncologia sono:

- comprendere i meccanismi della cardiotossicità
- fornire definizioni uniformi e condivise della cardiotossicità
- identificare dei percorsi di diagnosi e trattamento del paziente oncologico prima, durante e dopo le terapie antitumorali
- proporre modelli organizzativi efficienti e sostenibili.

Con l'istituzione di un gruppo di lavoro in cardio-oncologia, che affronta questi argomenti in maniera multidisciplinare, le associazioni scientifiche italiane di oncologia e di cardiologia, in collaborazione con la comunità farmacologica, si uniformano alle migliori tradizioni nord-europee e statunitensi.

2. Cardiotoxicità da antracicline

Jennifer Foglietta¹, Alessandra Gennari², Michelino de Laurentiis³, Marco Guerrini⁴, Paola Ghione⁴, Daniela Cardinale⁵, Paolo Spallarossa⁴

¹ Azienda Ospedaliera Universitaria S. Maria della Misericordia, Perugia; S.C. Oncologia Medica

² Ospedali Galliera, Genova; Oncologia Medica

³ Istituto Nazionale Tumori INT Fondazione Pascale, Napoli; U.O.C. Oncologia Medica Senologica

⁴ IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino IST, Genova; Cattedra di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare

⁵ Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano; Divisione Cardiologia-Unità di Cardioncologia

2.1 Le antracicline: meccanismi d'azione antitumorale ed indicazioni terapeutiche

Le antracicline sono antibiotici che fanno parte di un gruppo di prodotti chiamati *rodomicine*, isolati dallo *Streptomyces peuceii* var. *caesius*, ed hanno una struttura diidrossiantrachinonica legata ad un aminoglicoside.^[1] La potenziale efficacia delle antracicline è stata riconosciuta nel 1963 con l'isolamento della daunomicina e nel 1969 è stata scoperta l'adriamicina, uno dei farmaci antitumorali con maggior efficacia e con ampio spettro di attività.

Purtroppo le antracicline sono responsabili di effetti cardiotossici irreversibili e dose-dipendenti.

I principali meccanismi alla base della loro citotossicità sono tre:

1. un legame ad alta affinità per il DNA, dovuto ad intercalazione e che determina un blocco della sintesi degli acidi nucleici oltre che una scissione dei filamenti del DNA, mediata da modificazioni della topoisomerasi II;
2. un legame alle membrane che ne altera la fluidità e il trasporto degli ioni;
3. la produzione di un radicale libero semichinonico e di radicali dell'ossigeno attraverso un processo enzimatico di riduzione. Questo ultimo meccanismo potrebbe essere responsabile della cardiotoxicità, a seguito di un danno di membrana causato da radicali dell'ossigeno soprattutto in presenza di ioni ferrosi.^[1]

Le antracicline sono utilizzate in monoterapia o nell'ambito di schemi polichemioterapici per il trattamento di un ampio spettro di patologie neoplastiche, inclusi il carcinoma mammario, il carcinoma gastrico e i linfomi. Inoltre, somministrata per via endovescicale, l'epirubicina ha evidenziato effetti benefici nel trattamento del carcinoma papillare a cellule transizionali della vescica e del carcinoma in situ, e nella profilassi endovescicale delle recidive del carcinoma superficiale della vescica in seguito a resezione transuretrale. Per l'uso endovescicale un rapporto rischio/beneficio positivo può essere considerato solo in pazienti per i quali il BCG vivo attenuato è controindicato o inappropriato.

2.2 Classificazione della cardiotoxicità da antracicline

L'impiego clinico delle antracicline è limitato dalla cardiotoxicità, che si esprime principalmente sotto forma di cardiomiopatia tal ora associata al quadro clinico di insufficienza cardiaca congestizia.^[2] Nei paragrafi seguenti verranno focalizzate le problematiche cardiologiche attuali inerenti il trattamento con antracicline ed i principali meccanismi fisiopatologici del danno cardiaco e saranno illustrati i fondamenti di protocolli integrati di prevenzione, riconoscimento, trattamento della cardiotoxicità.

La tossicità da antracicline è stata per lungo tempo classificata in base ad un criterio cronologico in relazione al suo tempo di insorgenza. Viene quindi classificata in cardiotoxicità acuta, subacuta e cronica oppure in cardiotoxicità acuta, cronica ad insorgenza precoce e cronica ad insorgenza tardiva.^[3-5] Le forme acute/subacute sono di scarso significato clinico, mentre la forma cronica è spesso causa di seri problemi clinici.

La **cardiotoxicità acuta** si verifica in meno dell'1% dei pazienti, durante o poche ore dopo l'infusione di antracicline. Si manifesta con tachicardia, ipotensione, alterazioni elettrocardiografiche, aritmie di solito reversibili. Raramente si manifesta con scompenso cardiaco acuto o con sindrome pericarditico-miocarditica acuta (in genere osservati in pazienti anziani e con precedenti malattie cardiache).

La **cardiotoxicità cronica** è invece la forma più frequente, e può manifestarsi precocemente (durante la terapia o entro il primo anno dalla fine del trattamento: 1,6-2,1% dei pazienti) oppure tardivamente (dopo un anno dal termine del trattamento: 1,6-5% dei pazienti) come scompenso cardiaco congestizio secondario a cardiomiopatia diffusa, a decorso spesso grave e progressivo con elevata mortalità (30%-50%).

Il rischio di cardiopatia cronica e clinicamente evidente aumenta con l'aumentare della dose di antracicline e la sua incidenza sembra essere superiore a quanto riportato inizialmente da Von Hoff e coll. in uno studio retrospettivo (3% con 400 mg/mq dose totale di adriamicina, 7% con 550 mg/mq e 18% con 700 mg/mq).^[6] Infatti, nel più recente studio di Swain l'incidenza di scompenso cardiaco congestizio risulta essere pari al 5% con 400 mg/mq di dose totale di adriamicina, al 26% con 550 mg/mq e al 48% con 700 mg/mq.^[7] Per tale motivo oggi si consiglia di non superare la dose complessiva di adriamicina di 400-450 mg/mq. L'epiadriamicina presenta una minor incidenza di scompenso cardiaco (0,9-3,3% a dosaggi totali di circa 900-1000 mg/mq), sebbene vada tenuto presente che l'epiadriamicina è meno potente dell'adriamicina in termini di attività antitumorale di un fattore di 1,3.

Dal momento che il rischio di cardiotoxicità è particolarmente elevato in pazienti con preesistenti problemi cardiovascolari, e che lo sviluppo di insufficienza cardiaca entro un anno dal trattamento sembra essere appannaggio quasi esclusivo di chi riceve dosi superiori al limite soglia, per circa due decenni si è avuta l'impressione che fosse possibile dominare il problema della cardiotoxicità da antracicline attraverso la selezione dei pazienti e il non superamento delle cosiddette "dosi soglia" stabilite per ciascun tipo di antracicline.

Negli ultimi 10-12 anni sono però sopraggiunti due nuovi importanti fattori. Il primo fattore è stato la scoperta di una nuova forma di cardiotoxicità, detta **tardiva**, che compare anni o decenni dopo il termine della chemioterapia anche in soggetti con basso profilo di rischio cardiovascolare e trattati con dosi non elevate di antracicline. La cardiotoxicità da antracicline si sviluppa infatti nel momento in cui l'azione lesiva del farmaco supera la capacità riparativa della cellula miocardica; anche piccole dosi con il passare del tempo possono portare alla rottura dell'equilibrio tra danno e capacità riparativa e di conseguenza causare cardiotoxicità. Tutto ciò ha reso evidente come le antracicline mettano in atto la cardiotoxicità attraverso un meccanismo tempo-dipendente che si innesca anche al di sotto delle "dosi soglia".

La seconda novità è scaturita dall'introduzione nella pratica clinica del trastuzumab in pazienti con carcinoma della mammella HER2-positivo. Il trastuzumab è un farmaco intrinsecamente cardiotossico che esercita i suoi effetti dannosi principalmente attraverso la silenziosizzazione di una tossicità subclinica precedentemente indotta da antracicline (vedi capitolo 4). Studi clinici hanno rivelato una cardiotoxicità da trastuzumab particolarmente evidente in pazienti co-trattati o pre-trattati con antracicline.^[8]

2.3 I meccanismi fisiopatologici della cardiotoxicità

Studi sperimentali preclinici hanno dimostrato che l'azione cardiotossica delle antracicline avviene attraverso numerosi meccanismi, che sono in gran parte distinti dai meccanismi attraverso i quali le antracicline svolgono l'azione citotossica antitumorale.^[9]

I principali meccanismi di cardiotossicità si basano sullo sviluppo di stress ossidativo. Un ruolo chiave è svolto dall'interferenza delle antracicline con il metabolismo del ferro, che porta allo sviluppo di radicali liberi. Il danno ossidativo si sviluppa principalmente a livello del miocardio a causa del livello relativamente basso delle difese anti-ossidanti intra-cardiache, e determina sarcopenia (ridotta sintesi accoppiata ad aumentata degradazione dei miofilamenti), alterato metabolismo del calcio che svolge un ruolo chiave per la regolazione di molte funzioni cardiache, ed alterata attività mitocondriale. Si possono pertanto manifestare alterazioni ultrastrutturali caratterizzate dalla perdita di miofibrille, dilatazione del reticolo sarcoplasmatico e vacuolizzazione citoplasmatica.

La cardiotossicità da antracicline non deriva soltanto da disfunzioni cellulari, con particolare riferimento alla disfunzione contrattile, ma è conseguenza principalmente della morte dei cardiomiociti. È dimostrato che le antracicline possono causare in misura dose-dipendente sia necrosi che apoptosi (di quest'ultima non si conosce ancora l'esatto ruolo in ambito clinico). Studi più recenti hanno dimostrato che dosi sub-apoptotiche di antracicline possono indurre un fenomeno detto senescenza cellulare, caratterizzato da modificazioni morfologiche-funzionali e da una ridotta prospettiva di vita delle cellule.^[10]

2.3.1 Le cellule bersaglio

La principale cellula cardiaca bersaglio delle antracicline è stata sempre considerata il cardiomiocita. Recentemente è stato evidenziato che il cuore non è un organo post-mitotico in cui la morte dei cardiomiociti è vicariata soltanto dall'ipertrofia delle cellule rimanenti, ma è un organo capace di autoripararsi attraverso la differenziazione di nuovi cardiomiociti. È stato infatti documentato che il miocardio è costituito da una popolazione eterogenea comprendente: cardiomiociti maturi, cellule progenitrici e cardiomiociti immaturi, rappresentanti questi ultimi l'anello di congiunzione tra le cellule staminali e le cellule differenziate. Le cellule progenitrici sono più sensibili all'azione tossica delle antracicline, tanto che la cardiomiopatia da antracicline è stata interpretata da alcuni autori come la conseguenza della deplezione delle cellule progenitrici.^[11,12]

Il cuore ha altre popolazioni cellulari che subiscono l'effetto tossico delle antracicline e possono contribuire allo sviluppo della cardiomiopatia: le antracicline possono infatti alterare l'interstizio cellulare, sede dei fibroblasti cardiaci, alterando la secrezione delle metallo-proteasi, inattivando gli inibitori delle stesse e portando alla produzione di collagene patologico. Da queste alterazioni possono derivare due conseguenze:

1. la formazione di fibrosi cardiaca, con conseguente alterazione della funzione diastolica;
2. il disallineamento dei cardiomiociti, con conseguenti alterazione della funzione sistolica.

Le antracicline possono infine agire a livello endoteliale e microvascolare, causando alterazioni della perfusione miocardica che possono contribuire alla disfunzione contrattile. Gli effetti "vascolari" delle antracicline sono stati fino ad oggi poco studiati, ma meritano particolare attenzione non solo perché favoriscono la disfunzione ventricolare ma anche perché possono causare un aumentato rischio di eventi ischemici.^[13]

2.3.2 La teoria degli stress multipli

L'esposizione alle antracicline è causa di alterazioni strutturali cardiache che possono rimanere asintomatiche fino a che non sopraggiungano eventi "stressogeni" successivi. La cardiotossicità indotta dalla somministrazione sequenziale di antracicline e trastuzumab è l'esempio più eclatante di questa teoria. Oltre al trastuzumab, altri stress possono slatentizzare la tossicità da antracicline, per esempio cambiamenti dello stile di vita o comorbidità che, aggiunti alla cardiomiopatia sub-clinica da antracicline, superano la capacità di risposta dei cardiomiociti e causano la comparsa di disfunzione ventricolare. Gli eventi "stressogeni" possono verificarsi anche a distanza di tempo dalla terapia con antracicline.^[14] Da un punto di vista pratico occorre educare i pazienti quanto prima alla prevenzione dei fattori di rischio ed informarli riguardo l'importanza di un loro tempestivo trattamento (Figura 2.1).

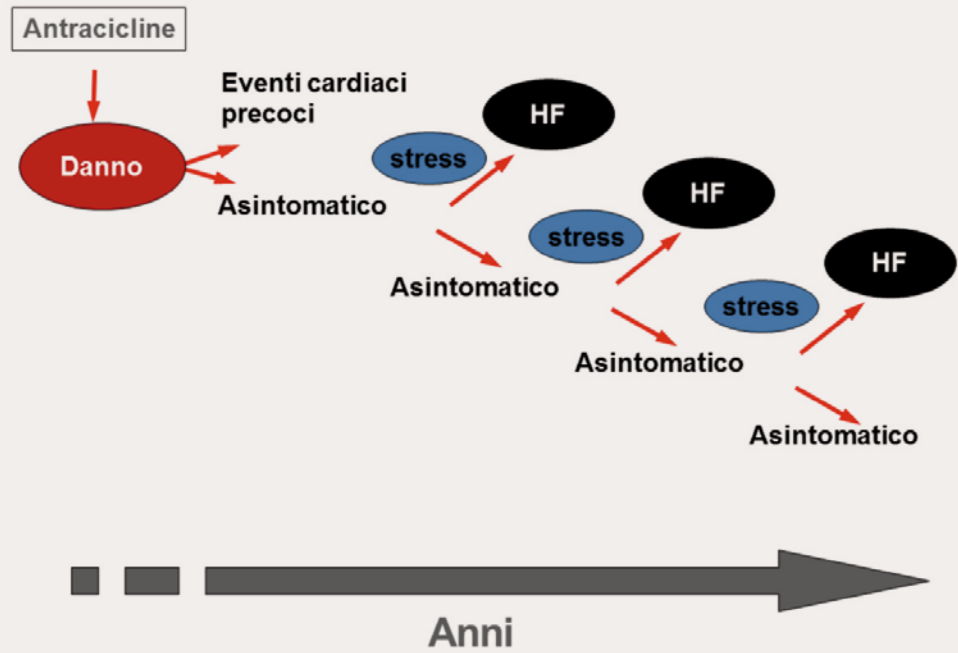
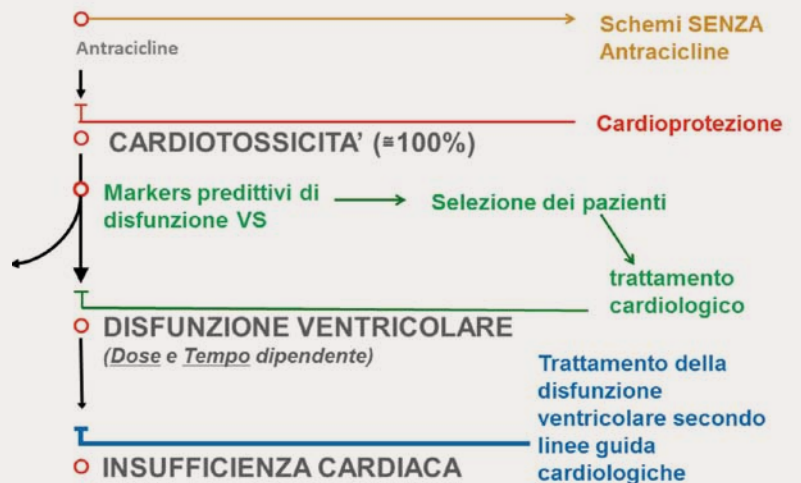


Figura 2.1 Teoria degli stress multipli. Secondo tale teoria, il danno da antracicline può rimanere asintomatico fino a che non si verificano, anche a distanza di anni, eventi stressogeni che possono determinare scompenso (Heart Failure, HF)

Figura 2.2 I quattro livelli di intervento sulla cardiotoxicità. Per limitare la cardiotoxicità da antracicline è possibile selezionare schemi di terapia senza antracicline oppure contenenti antracicline liposomiali, o adottare strategie di cardioprotezione. Dal momento che il danno si verifica in tutti i pazienti, può essere utile identificare in maniera precoce quelli che svilupperanno una disfunzione ventricolare ed adottare un opportuno trattamento cardiologico. Nel momento in cui si sviluppa l'insufficienza cardiaca sintomatica è invece necessario applicare le linee guida per il trattamento dello scompenso.



2.3.3 Progressione del danno da antracicline

Sebbene il danno da antracicline si manifesti clinicamente anni dopo la loro somministrazione, bisogna tenere ben presente che le alterazioni a livello cellulare iniziano immediatamente dopo la prima dose. Fino a pochi anni fa questo meccanismo poteva essere dimostrato solo in modelli sperimentali ma oggi, grazie allo sviluppo di tecniche di imaging sempre più fini, è stato possibile identificarlo anche nell'uomo. La quasi totalità dei pazienti che ricevono antracicline sviluppano immediatamente delle lievi alterazioni della funzione diastolica visibili con tecniche come il tissue doppler o, in maniera ancora più evidente, lo speckle tracking echocardiography.^[15,16]

Queste alterazioni rappresentano il substrato su cui agiscono le comorbidità cardiovascolari ed eventi stressogeni che possono causare la successiva disfunzione ventricolare asintomatica. La disfunzione ventricolare asintomatica (stadio B secondo la classificazione dello scompenso cardiaco dell'AHA/ACC) può a sua volta progredire in insufficienza cardiaca sintomatica. Alla luce di questa sequela di eventi, è evidente come sia fondamentale riconoscere i pazienti ad alto rischio per sottoporli a protocolli più stringenti di prevenzione e monitoraggio della cardi tossicità.

2.4 Prevenzione della cardi tossicità da antracicline

La prevenzione della cardi tossicità da antracicline può essere effettuata attraverso diversi livelli di intervento (Figura 2.2):

- utilizzazione di schemi di chemioterapia non contenenti antracicline
- utilizzazione di antracicline liposomiali
- messa in atto di schemi di cardioprotezione
- individuazione di marker predittivi di disfunzione ventricolare e trattamento dei pazienti ad alto rischio
- trattamento della disfunzione ventricolare sinistra prima che questa diventi sintomatica.

Prima di tali interventi, è fondamentale una valutazione cardiologica basale del paziente candidato a terapia con antracicline. La valutazione basale permette infatti:

- il riconoscimento dei fattori di rischio cardiovascolare
- la correzione dei fattori di rischio modificabili
- l'educazione del paziente alla prevenzione dei fattori di rischio cardiovascolare
- l'identificazione di comorbidità cardiovascolari pre-esistenti: funzione sistolica compromessa o ai limiti della norma, funzione sistolica normale con vizio valvolare moderato o severo, pregresso infarto miocardico con o senza alterazione della funzione sistolica, cardiopatia ipertensiva, coronaropatia documentata, aritmie maggiori
- l'adeguamento della terapia cardiovascolare (ad esempio, si può sostituire un farmaco anti-ipertensivo appartenente alla classe dei calcio-antagonisti, degli alfa-bloccanti o dei diuretici con farmaci anti-ipertensivi dotati di maggiore capacità cardioprotettiva quali gli ACE-inibitori, i sartani o i beta-bloccanti di ultima generazione).

È bene sottolineare come, ai fini dello sviluppo della cardi tossicità da antracicline, la presenza di ipertensione arteriosa, specie se mal controllata, rappresenti un fattore di rischio ancora più importante di quanto non lo sia per lo sviluppo di cardiopatia ischemica.

2.4.1 Schemi di chemioterapia non contenenti antracicline

Negli ultimi anni si è sviluppata una crescente cautela nell'utilizzo delle antracicline ed un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio, valutato su base individuale.

Queste problematiche hanno avuto un profondo impatto nella pratica clinica: molti oncologi

sono divenuti più selettivi nell'indicazione al trattamento con antracicline escludendo pazienti in base al rischio più o meno elevato di cardiotoxicità. Uno studio retrospettivo americano, ad esempio, ha segnalato che, nel periodo compreso tra il 1991 e il 2002, soltanto il 42% dei pazienti di età superiore ai 65 anni con linfoma diffuso a grandi cellule B è stato trattato con antracicline.^[17] Analogamente, un altro studio ha evidenziato negli Stati Uniti un graduale calo dell'utilizzo delle antracicline a favore di un maggior uso dei taxani nel carcinoma della mammella dopo la pubblicazione di studi che confermavano una maggior sicurezza dei taxani in termini di cardiotoxicità.^[18]

2.4.2 Antracicline liposomiali

Le antracicline liposomiali sono formulazioni di antracicline contenute in vescicole unilamellari di fosfolipidi insaturi. Tale formulazione altera il volume di distribuzione del farmaco aumentando il deposito a livello del tessuto tumorale e limitandone l'accumulo nei tessuti sani. Tutto ciò è permesso dalle alterazioni dell'architettura della microcircolazione a livello del tessuto tumorale dove si assiste ad un aumento della permeabilità capillare associata ad una alterazione del sistema linfatico. L'accumulo nel cuore è invece ridotto perché i liposomi, a causa delle loro dimensioni, superano con difficoltà le "tight junction", mentre lo spazio interstiziale è ben drenato dai vasi linfatici (Figura 2.3).

Le antracicline liposomiali sono risultate meno cardiotossiche delle antracicline convenzionali. Studi clinici hanno confermato che l'incorporazione della doxorubicina all'interno dei liposomi permette di raggiungere dosi cumulative sostanzialmente più elevate con efficacia equivalente alle antracicline libere, ma con una più bassa incidenza di scompenso cardiaco^[19-22] e danno miocardico.^[23,24] In una metanalisi la doxorubicina liposomiale ha mostrato una significativa riduzione del rischio di cardiotoxicità, sia clinica (OR=0,18, 95%CI 0,08-0,38) che subclinica (OR=0,31, 05% CI 0,20-0,48), rispetto all'antraciclina libera.^[25]

Un'ulteriore formulazione è rappresentata dalle antracicline liposomiali peghilate, che presentano sulla membrana liposomiale molecole di polietilen-glicole (PEG) che ne modificano la farmacodinamica. La presenza del rivestimento di PEG impedisce il riconoscimento da parte delle opsonine e di conseguenza da parte del sistema immunitario. Il mancato riconoscimento da parte del sistema reticolo-endoteliale si traduce in un minor "uptake" da parte dello stesso, in un aumento dell'emivita e in una riduzione del volume di distribuzione. La tecnologia alla base di questa formulazione è denominata "stealth" (liposomi di quarta generazione).

La formulazione dei liposomi peghilati si differenzia da quella dei liposomi convenzionali non solo per la presenza del rivestimento di PEG, ma anche per la composizione della membrana lipidica della struttura del liposoma: i fosfolipidi che costituiscono la membrana sono infatti saturi e garantiscono elevata stabilità ed alte temperature di transizione (Tabella 2.1).

L'adriamicina liposomiale (Myocet ®) è indicata nel trattamento di prima linea del carcinoma mammario metastatico in associazione con la ciclofosfamide, e nel trattamento dei linfomi non Hodgkin in associazione a ciclofosfamide, vincristina e prednisone nei pazienti con cardiopatia o in pazienti pre-trattati con antracicline.

L'adriamicina peghilata liposomiale (Caelyx ®) è indicata:

- in monoterapia in pazienti con carcinoma mammario metastatico, dove sia presente un rischio cardiaco aumentato;
- per il trattamento del tumore ovarico in stadio avanzato in donne che abbiano fallito un trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino;
- in associazione a bortezomib per il trattamento del mieloma multiplo in progressione in pazienti che hanno ricevuto in precedenza almeno un trattamento e che sono stati già sottoposti, o non possono essere sottoposti, a trapianto di midollo osseo;
- per il trattamento del sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS (KS-AIDS), in pazienti con un basso numero di CD₄ (linfociti CD₄ < 200/mm³) e malattia a livello muco-cutaneo o viscerale diffusa.

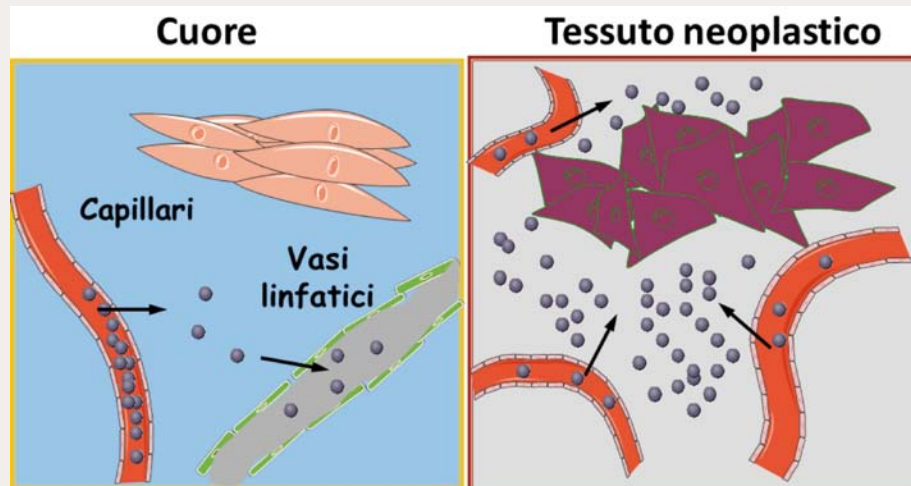


Figura 2.3 Antraciline liposomiali. Nei tessuti sani, le antraciline liposomiali non abbandonano facilmente il circolo (perché non attraversano le tight junctions) e vengono rapidamente eliminate attraverso il circolo linfatico. Si accumulano invece nel tessuto neoplastico, dove l'architettura vascolare è alterata, con fenestrature dell'endotelio capillare e minore densità dei vasi linfatici.

Tabella 2.1 Differenze tra antraciline liposomiali

Antraciclina liposomiale non peghilata (Myocet®)	Antraciclina liposomiale peghilata (Caelyx®)
Emivita breve (13,5 ore)	Emivita prolungata (50-55 ore)
Volume distribuzione 200 l	Volume distribuzione 5-7 l
Dimensioni 180 nm	Dimensioni < 100 nm
Bassa temperatura di transizione	Alta temperatura di transizione
Non pronta all'uso	Pronta all'uso

Il rivestimento del liposoma peghilato crea una barriera fisica che protegge il liposoma dall'identificazione da parte del sistema immunitario e dalla fagocitosi, determinando l'incremento del tempo di permanenza in circolo e consentendo in questo modo una pressione prolungata sul tumore. Il rivestimento in PEG conferisce inoltre una maggiore stabilità al liposoma, impedendo così alla doxorubicina di fuoriuscire prematuramente nel torrente ematico. Il liposoma peghilato ha un volume di distribuzione inferiore rispetto al non peghilato, a dimostrazione della selettività tumorale. Di conseguenza, la tossicità sistemica del prodotto è ridotta al minimo.

2.4.3 Cardioprotezione

Con il termine di "cardioprotezione" si indicano tutti quei procedimenti che permettono di proteggere il cuore dal danno causato dalle antraciline.

Una strategia per ridurre la cardiotoxicità che ha mostrato risultati promettenti in alcuni studi clinici è rappresentata dall'aumento del tempo di infusione delle antraciline. Altre strategie che sono state indagate riguardano le modificazioni degli stili di vita; a tal proposito, vari studi hanno dimostrato come l'esercizio fisico possa permettere una sorta di meccanismo di pre-condizionamento che sembra proteggere il cardiomiocita dall'insulto tossico delle antraciline.

Per quanto riguarda l'impiego di farmaci per la cardioprotezione, numerosi agenti antiossidanti, contrastando la formazione di radicali liberi dell'ossigeno, hanno avuto risultati soddisfacenti in modelli sperimentali, ma difficilmente questi risultati sono stati poi confermati in studi clinici. Gli unici agenti con provata attività cardioprotettiva sono il carvedilolo e il nebivololo.^[26] Studi clinici hanno dimostrato come questi farmaci beta-bloccanti con attività antiossidante siano in grado di proteggere il cardiomiocita dal danno da antracicline se assunti ad alte dosi prima dell'inizio della chemioterapia; tuttavia appare difficile immaginare come nella pratica clinica pazienti normotesi siano in grado di tollerare una tale terapia dall'effetto ipotensivo.

Al momento, l'unico agente approvato per la cardioprotezione nella pratica clinica è il dexrazoxano (Cardioxane®). Il dexrazoxano è un profarmaco che va infuso circa 30 minuti prima della somministrazione di antracicline. Entra facilmente nel cardiomiocita dove viene metabolizzato nella sua forma attiva, che esplica la sua azione grazie alla capacità di chelare il ferro. Sebbene vi siano numerosi studi clinici che confermano l'efficacia del dexrazoxano nel prevenire la cardiotoxicità da antracicline, esso è poco utilizzato per la possibile interferenza con l'attività anti-tumorale delle antracicline. Questa teoria si è sviluppata a seguito della pubblicazione di un singolo studio in cui veniva evidenziata una riduzione della risposta alle antracicline quando queste venivano somministrate dopo dexrazoxano. Tuttavia, né in questo studio né in altri studi contenenti dexrazoxano si è assistito ad una riduzione dell'overall survival o della progression-free survival.^[27]

Un altro importante aspetto che ha limitato l'utilizzazione del dexrazoxano è il dubbio che esso possa aumentare il rischio di secondo tumore. Tale ipotesi è scaturita a seguito della pubblicazione di due studi in cui veniva correlata l'attività di anti-topoisomerasi-2-alfa con lo sviluppo di secondo tumore ad anni di distanza in popolazione pediatrica trattata con antracicline e dexrazoxano. Quest'ipotesi non è stata confermata da un recente studio coinvolgente più di 500 pazienti pediatrici.^[28] Sebbene la possibilità di un rischio aumentato di secondo tumore debba essere studiata più a fondo, allo stato attuale l'utilizzo di dexrazoxano potrebbe essere preso in considerazione, specialmente nei pazienti ad alto rischio di sviluppo di cardiotoxicità e nei quali non esistono alternative terapeutiche.

L'agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato il 18/07/2011 una nota informativa di sicurezza con cui si precisa che «l'uso di dexrazoxano è controindicato nei bambini e negli adolescenti. Questa restrizione dell'uso è stata determinata da evidenze di effetti dannosi gravi nei bambini a seguito dell'uso di dexrazoxano, inclusi un aumento del rischio di secondi tumori maligni primari (principalmente leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica), grave mielosoppressione, infezione grave e di mancanza di evidenza di efficacia clinica. L'uso del dexrazoxano è ora ristretto ai pazienti adulti con cancro mammario avanzato e/o metastatico. Non è raccomandato l'uso del dexrazoxano in combinazione con terapia adiuvante per il cancro mammario o con chemioterapia a scopo curativo. La dose cumulativa minima di antracicline che deve essere stata somministrata prima dell'uso di dexrazoxano è di 300 mg/m² di doxorubicina, o 540 mg/m² di epirubicina. Il rapporto di dosi raccomandato per dexrazoxano:doxorubicina e dexrazoxano:epirubicina è di 10:1.»^[29]

2.4.4 Identificazione precoce dei pazienti a rischio di sviluppare disfunzione ventricolare sinistra

La funzione sistolica si altera anni dopo il trattamento con antracicline e tale modificazione è il risultato finale di un danno che è iniziato fin dopo la prima somministrazione. D'altro canto la maggioranza dei pazienti non svilupperà mai alterazioni della funzione sistolica. È pertanto fondamentale riconoscere anticipatamente i pazienti che svilupperanno in futuro disfunzione ventricolare sinistra per iniziare un trattamento precoce e di conseguenza più efficace.

Le alterazioni sistoliche sono precedute da alterazioni diastoliche, da alterazioni cellulari, da disfunzioni autonome ed endoteliali. Tutte queste disfunzioni possono essere studiate con numerosi test (alcuni dei quali costosi o di difficile attuabilità) tra i quali l'utilizzo di biomarker (troponina e NT pro-BNP) e tecniche di imaging cardiaco.

A) Troponina

La troponina è una proteina ad alto peso molecolare presente nel tessuto muscolare e nelle cellule cardiache, composta da tre domini: il dominio I, che lega la F-actina, il dominio C che lega gli ioni Ca^{2+} e il dominio T, che lega la tropomiosina. È importante nella fase di eccitazione-contrazione muscolare del tessuto muscolare striato. Tale processo inizia attraverso il legame del catione Ca^{2+} al sito C della troponina; questo provoca l'allontanamento (a causa dell'ingombro sterico degli ioni calcio) del dominio I da quello T e quindi lo scivolamento della tropomiosina sul filamento di actina, che lascia liberi i solchi per l'unione delle teste della miosina. Questi, a loro volta, potranno scivolare sui filamenti spessi di miosina attraverso un'inclinazione di 45 gradi provocando quindi la contrazione muscolare.

A causa della specificità quasi assoluta per il tessuto miocardico e l'alta sensibilità, le troponine sono i biomarcatori più adatti a rilevare il danno miocardico nella pratica clinica. L'aumento della troponina sierica è un marcatore prognostico di primaria importanza, sia nell'infarto miocardico (ove i livelli si innalzano dopo circa 4-8 ore dall'evento, per raggiungere il picco 24-48 ore dopo) che nell'angina instabile, mentre il suo valore in pazienti senza sindromi coronariche acute è molto più discusso.

È stato riportato che fisiologicamente l'uomo perde un grammo di miocardio all'anno, corrispondente a 64 milioni di cellule. Di conseguenza, aumenti minimi di troponina possono essere riscontrati in soggetti sani, soprattutto anziani, e ciò potrebbe avere un valore predittivo sfavorevole di outcome cardiovascolare. Inoltre, è stata osservata una maggiore quota di apoptosi dei cardiomiociti in pazienti con insufficienza cardiaca cronica a causa di sollecitazioni meccaniche e di attivazione del sistema neuroendocrino (sistema renina-angiotensina-aldosterone, sistema simpatico, sistema delle endoteline).

Complessivamente, gli studi in pazienti in trattamento con antracicline hanno evidenziato aumenti minimi della troponina, non solo in concomitanza con la somministrazione di antracicline, ma soprattutto dopo la fine della terapia. Ciò suggerisce che le antracicline determinano un'accelerazione della morte programmata dei cardiomiociti che può a sua volta essere potenziata dalla presenza di altri fattori stressogeni. Vari studi hanno dimostrato che la positivizzazione della troponina I durante cicli contenenti antracicline identifica i pazienti a maggior rischio di sviluppare disfunzione sistolica.^[30] L'incremento della troponina è stato utilizzato come indicazione ad intraprendere una terapia cardiovascolare con ACE-inibitore *anche* in assenza di segni di disfunzione sistolica. L'utilizzo precoce di ACE-inibitore in pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi si è dimostrato infatti efficace nell'annullare il rilascio di troponina ai successivi controlli e nel prevenire la comparsa di disfunzione ventricolare sinistra.^[31]

Sebbene la troponina I sia un promettente biomarcatore precoce di danno da antracicline, il suo dosaggio non è ancora considerato pratica clinica validata. I punti di debolezza degli studi che hanno esplorato la potenziale utilità della troponina sono rappresentati dal timing del prelievo, dalla durata del follow-up, dalla diversa definizione degli end-point cardiaci, dall'eterogeneità dei pazienti e dalla limitata numerosità campionaria.^[32]

B) NT pro-BNP

NT pro-BNP (Frazione N-terminale del precursore del Brain Natriuretic Peptide) è un ormone prodotto dai miociti cardiaci ventricolari (isolato per la prima volta dal cervello suino) in risposta allo stiramento e al sovraccarico e la cui funzione è quella di ridurre il post-carico e di incrementare la natriuresi. A seguito di un aumento dello stress di pressione o di volume dei ventricoli, il cuore risponde infatti aumentando l'incremento di quest'ormone nell'intento di normalizzare i parametri emodinamici. Il dosaggio del NT pro-BNP potrebbe essere utile per la diagnosi di insufficienza cardiaca e per valutare la risposta alla terapia medica, ma allo stato attuale manca per quest'ormone la robusta evidenza di marker precoce di cardiotossicità che è invece riconosciuta alla troponina e deve essere considerato un marker "complementare" piuttosto che alternativo alla troponina stessa.

C) Speckle tracking echocardiography

L'ecocardiografia "speckle tracking" è una tecnica emergente che fornisce importanti informazioni sulla meccanica del miocardio, tra cui la velocità di movimento delle pareti del miocardio ed i parametri di deformazione, che ci permettono di individuare precocemente un coinvolgimento cardiaco in vari contesti clinici.^[33] Questa tecnica, facilmente disponibile, operatore indipendente, riproducibile, economicamente conveniente, con possibilità di analisi off-line, valuta, a differenza del Tissue Doppler Imaging, la deformazione delle pareti miocardiche indipendentemente dall'angolazione del fascio di ultrasuoni. Pur essendo estremamente fine nel riconoscere una cardiotoxicità precoce, non permette a tutt'oggi di identificare con certezza i pazienti che svilupperanno disfunzione ventricolare sinistra.

2.5 Classificazione dell'insufficienza cardiaca

Esistono diverse classificazioni di insufficienza cardiaca.

In base alle recenti classificazioni dell'American Heart Association e dell'American College of Cardiology (AHA/ACC) l'insufficienza cardiaca viene classificata in 4 stadi (Figura 2.4):

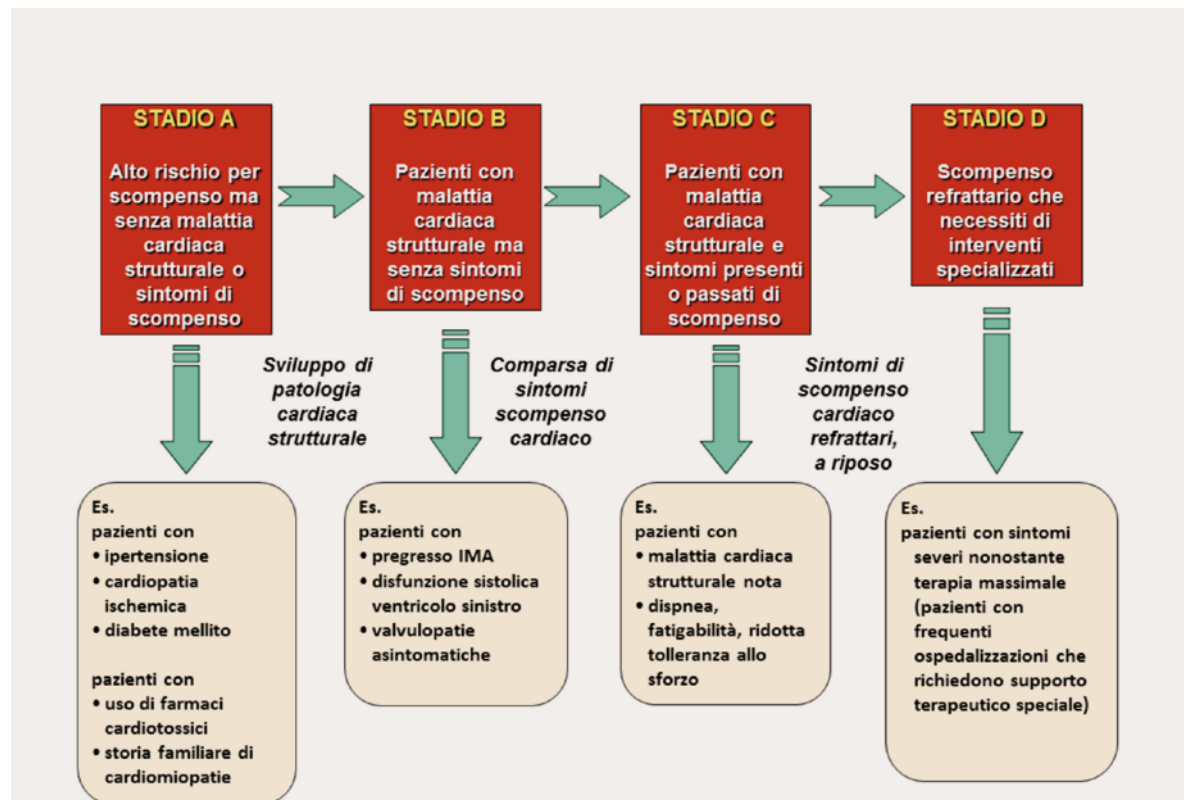


Figura 2.4 Classificazione AHA/ACC dello scompenso cardiaco.

La classificazione più recente dello scompenso cardiaco secondo AHA/ACC prevede:

- un primo stadio dove ci sono fattori in assenza non solo di sintomi ma anche di alterazioni anatomico-funzionali;
- un secondo stadio con alterazioni cardiache asintomatiche;
- un terzo stadio con segni o sintomi in atto o pregressi;
- un quarto stadio con sintomi gravi e refrattari.

La cardiotoxicità da antraccidine generalmente si traduce in un secondo stadio, senza raggiungere i sintomi dello scompenso conclamato.

- *Classe A*: Presenza di fattori di rischio per l'insufficienza cardiaca in assenza di anomalie cardiache, strutturali o funzionali, e in assenza di segni o sintomi di affaticabilità, palpitazioni o dispnea;
- *Classe B*: Presenza di anomalie strutturali cardiache ma senza sintomi o segni di scompenso;
- *Classe C*: Scompenso cardiaco sintomatico associato a sottostante patologia cardiaca strutturale;
- *Classe D*: Scompenso cardiaco refrattario al trattamento.^[34]

Un altro sistema di classificazione di pazienti affetti da insufficienza cardiaca tradizionalmente utilizzata in clinica (ed impiegata anche in alcuni studi oncologici per la valutazione della cardiotoxicità dei farmaci a target molecolare) fa riferimento alla presenza/assenza dei sintomi e alla loro gravità, come espressa dalla New York Heart Association (NYHA):^[35]

- *Classe I*: pazienti asintomatici per le attività ordinarie, senza limitazione dell'attività fisica abituale;
- *Classe II*: paziente sintomatico per attività abituale e di intensità moderata (dispnea o astenia salendo le scale o camminando in salita);
- *Classe III*: paziente sintomatico con grave limitazione dell'attività fisica abituale (astenia o dispnea per lavarsi, vestirsi, ecc);
- *Classe IV*: paziente sintomatico a riposo.

Esiste poi un sistema di classificazione del danno cardiaco provocato da farmaci oncologici rappresentato dal Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v 4.0):^[36]

- *Grado 1*: paziente asintomatico e presenza di anomalie laboratoristiche (es. BNP) o dell'imaging cardiaco;
- *Grado 2*: paziente sintomatico dopo attività fisica lieve o moderata;
- *Grado 3*: paziente sintomatico a riposo o dopo attività fisica minima; necessita trattamento;
- *Grado 4*: Paziente a rischio di vita; necessaria terapia urgente (es. terapia parenterale in infusione continua o supporto emodinamico meccanico).

Gli stadi avanzati di insufficienza cardiaca sono caratterizzati da scadenti qualità di vita e da una cattiva prognosi. Studi clinici hanno evidenziato che con gli attuali schemi di terapia contenenti antracicline pochi pazienti sviluppano il quadro conclamato di insufficienza cardiaca. L'evento cardiaco più frequente è l'insufficienza cardiaca in stadio B (sec. AHA/AAC).

Fino a che punto è accettabile questo rischio? Lo stadio B per prognosi e qualità di vita è molto meno grave degli stadi C e D e la progressione verso forme avanzate può essere rallentata attraverso un monitoraggio clinico-strumentale del paziente e l'implementazione di appropriate terapie, ma non vi è assoluta certezza dell'efficacia di tali trattamenti che peraltro hanno costi psicologici e socio-sanitari non indifferenti, che si aggiungono a quelli derivanti dalla patologia tumorale. È pertanto opportuno prevenire piuttosto che curare lo sviluppo di insufficienza cardiaca e valutare sempre nel singolo paziente il rapporto beneficio/danno cardiologico prima dell'inizio di un trattamento antitumorale comprendente antracicline.

2.6 Trattamento precoce della disfunzione ventricolare sinistra

Nel momento in cui si sviluppa la disfunzione ventricolare sinistra, sotto forma di un calo della frazione di eiezione non ancora accompagnato da sintomi di insufficienza cardiaca, è fondamentale iniziare una terapia cardioattiva il più presto possibile. Uno studio di Cardinale et al. ha evidenziato come il trattamento precoce della disfunzione ventricolare sinistra sia accompagnato da una più alta quota di recupero della frazione di eiezione, e come le probabilità di avere successo

siano minori quanto più tardivamente venga iniziata la terapia.^[35] Questi risultati pertanto hanno sottolineato l'importanza di un monitoraggio stretto al termine della chemioterapia per i pazienti ad alto rischio (cioè quelli con troponina costantemente positiva durante la chemioterapia e/o alterazioni della funzione diastolica all'ecocardiografia e/o importanti comorbidità cardiovascolari pre-esistenti), al fine di iniziare più precocemente la terapia ed avere più probabilità di successo.

La terapia della disfunzione ventricolare sinistra da antracicline non si discosta dalla terapia dello scompenso cardiaco e ha i suoi capisaldi negli ACE-Inibitori, negli antagonisti del recettore per l'angiotensina 2 e nei beta-bloccanti, i quali presentano le maggiori evidenze nell'interrompere e invertire quei meccanismi di rimodellamento cardiaco che sono alla base dell'evoluzione dell'insufficienza cardiaca.

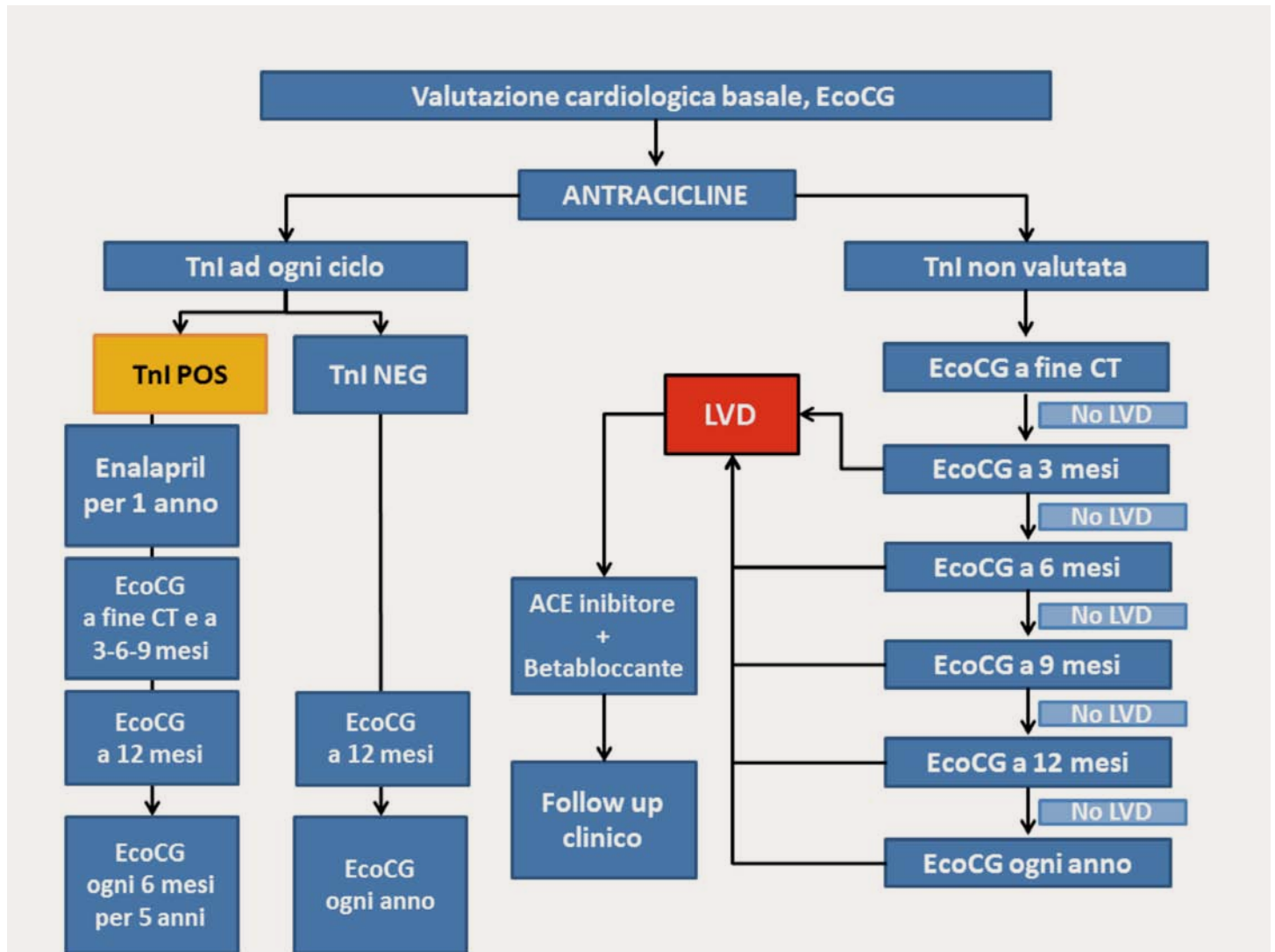


Figura 2.5 "Flow-chart" della valutazione della cardi tossicità nei pazienti in terapia con antracicline.

Se si decide di usare la determinazione di troponina durante il trattamento con antracicline (eventualmente integrata da altri marcatori) la raccomandazione è quella di instaurare il prima possibile un trattamento in caso di positività. Se invece si decide di non dosare la troponina durante il trattamento, l'esecuzione di ecocardiogrammi standard seriatim durante il trattamento non è raccomandabile per la scarsa sensibilità della metodica e perché il deterioramento della funzione sistolica avviene raramente durante trattamento. Per contro è di grande importanza la raccomandazione di seguire i pazienti dopo la fine del trattamento ad intervalli regolari con l'obiettivo di cogliere il prima possibile l'insorgenza di un calo della funzione cardiaca e quindi instaurare precocemente il trattamento. TnI = Troponina I; EcoCG = ecocardiogramma; CT = Chemioterapia; LVD = Left Ventricular Dysfunction. (Modificato da Curigliano et al, Ann Oncol 2012).^[36]

2.7 Considerazioni finali

Nonostante i progressi registrati nell'ultimo decennio, la cardiotoxicità da antracicline continua ad essere un problema di grosso impatto clinico ed esistono ancora incertezze su quali siano le più opportune strategie per la sua prevenzione, diagnosi e trattamento.

In questo contesto appare chiaro come sia fondamentale una stretta collaborazione tra oncologo e cardiologo. In quest'ottica si è sviluppata la cardio-oncologia dove entrambe le figure mettono a disposizione le proprie diverse conoscenze al fine di permettere una migliore gestione e cura del paziente. Il cardiologo non deve essere visto come un consulente da contattare nel momento della necessità clinica ma come una figura centrale con cui delineare il percorso oncologico, il follow-up, gli interventi terapeutici.

Nonostante recenti pubblicazioni di linee guida per la gestione della cardiotoxicità da antracicline, mancano ancora chiare indicazioni sulla prevenzione della cardiotoxicità e sono necessari studi clinici che possano chiarire quale protocollo cardioprotettivo sia più efficace. D'altro canto la mole di studi clinici pubblicati ha permesso la stesura di indicazioni condivise sul riconoscimento precoce e il trattamento della cardiotoxicità da antracicline, che possono essere di aiuto nella pratica clinica (Figura 2.5).^[37]

Bibliografia

1. B.G. Katsung, "Farmacologia generale e clinica", IV Edizione Italiana, Piccin Nuova libreria, S.p.A., Padova, 2000, 55, 950.
2. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004; 56:185-229.
3. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity *Ann Intern Med* 1996; 125:47-58.
4. Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49:330-52.
5. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14-25.
6. Von Hoff DD, Rozenzweig M, Piccart M. The cardiotoxicity of anticancer agents. *Semin Oncol* 1982; 9:23-33.
7. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1318-1332.
8. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792.
9. Sawyer DB, Peng X, Chen B, et al. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53:105-13.
10. Spallarossa P, Altieri P, Aloï C, et al. Doxorubicin induces senescence or apoptosis in rat neonatal cardiomyocytes by regulating the expression levels of the telomere binding factors 1 and 2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H2169-2181.
11. Prezioso L, Tanzi S, Galaverna F, et al. Cancer treatment-induced cardiotoxicity: a cardiac stem cell disease? *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2010; 8:55-75.
12. Piegari E, De Angelis A, Cappelletta D, et al. Doxorubicin induces senescence and impairs function of human cardiac progenitor cells. *Basic Res Cardiol* 2013; 108:334.
13. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, et al. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *J Clin Oncol* 2008 26:3777-84.
14. Menna P, Salvatorelli E, Minotti G. Cardiotoxicity of antitumor drugs. *Chem Res Toxicol* 2008; 21:978-989.
15. Mavinkurve-Groothuis AM, Marcus KA, Pourier M, et al. Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013 14:562-9.
16. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, et al. Low to Moderate Dose Anthracycline-Based Chemotherapy Is Associated With Early Noninvasive Imaging Evidence of Subclinical Cardiovascular Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013 doi:pil: S1936-878X(13)00259-3. 10.1016/j.jcmg.2012.11.017.
17. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:3159-3165.
18. Giordano SH, Lin YL, Kuo YF, et al. Decline in the use of anthracyclines for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:2232-2239.
19. Young AM, Dhillon T, Bower M. Cardiotoxicity after liposomal anthracyclines. *Lancet Oncol* 2004; 5:654.
20. Gabizon AA, Lyass O, Berry GJ et al. Cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin demonstrated by endomyocardial

- biopsy in patients with advanced malignancies. *Cancer Invest* 2004; 22:663.
21. Andreopoupou E, Gaiotti D, Kim E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin HCL (PLD;Caelyx/Doxil):experience with long-term maintenance in responding patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2007; 18:716.
 22. Yildirim Y, Gultekin E, Avci ME, et al. Cardiac safety profile of pegylated liposomal doxorubicin reaching or exceeding lifetime cumulative doses of 550 mg/m² in patients with recurrent ovarian and peritoneal cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:223.
 23. Berry G, Billingham M, Alderman E, et al. The use of cardiac biopsy to demonstrate reduced cardiotoxicity in AIDS Kaposi's sarcoma patients treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Ann Oncol* 1998; 9:711.
 24. Safra T, Muggia F, Jeffers S, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (Doxil):reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann Oncol* 2000; 11:1029.
 25. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systemic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010; 337:1-14.
 26. Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37:837-846.
 27. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:1318-1332.
 28. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 2004; 35:145-153.
 29. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-cardioxane-dexrazoxano-18072011>
 30. 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;109:2749-2754.
 31. 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; 114:2474-2481.
 32. Ky B, Carver JR. Biomarker approach to the detection and cardioprotective strategies during anthracycline chemotherapy. *Heart Failure Clin* 2011; 7:323-331.
 33. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:351-69.
 34. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; Jun 5:[Epub ahead of print].
 35. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256.
 36. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03: June 14, 2010. U.S.Department Of Health And Human Services http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
 37. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:213-220.
 38. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012 23 (Suppl 7):vii55-56.

3. Cardiotoxicità da fluoropirimidine

Emanuela Dell'Aquila¹, Jennifer Foglietta², Sandro Barni³, Chiara Lestuzzi⁴, Irma Bisceglia⁵, Giulia Russo⁶, Pompilio Faggiano⁷, Luigi Tarantini⁸

¹ Università Campus Bio-Medico, Roma; Oncologia Medica

² Azienda Ospedaliera Universitaria S. Maria della Misericordia, Perugia; S.C. Oncologia Medica

³ A.O. Treviglio – Caravaggio, Treviglio (BG); U.O. Oncologia Medica

⁴ Centro di Riferimento Oncologico (CRO) IRCCS, Aviano (PN); Cardiologia

⁵ Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma; Cardiologia Riabilitativa e Preventiva

⁶ ASS1 Triestina, Trieste; Centro Cardiovascolare

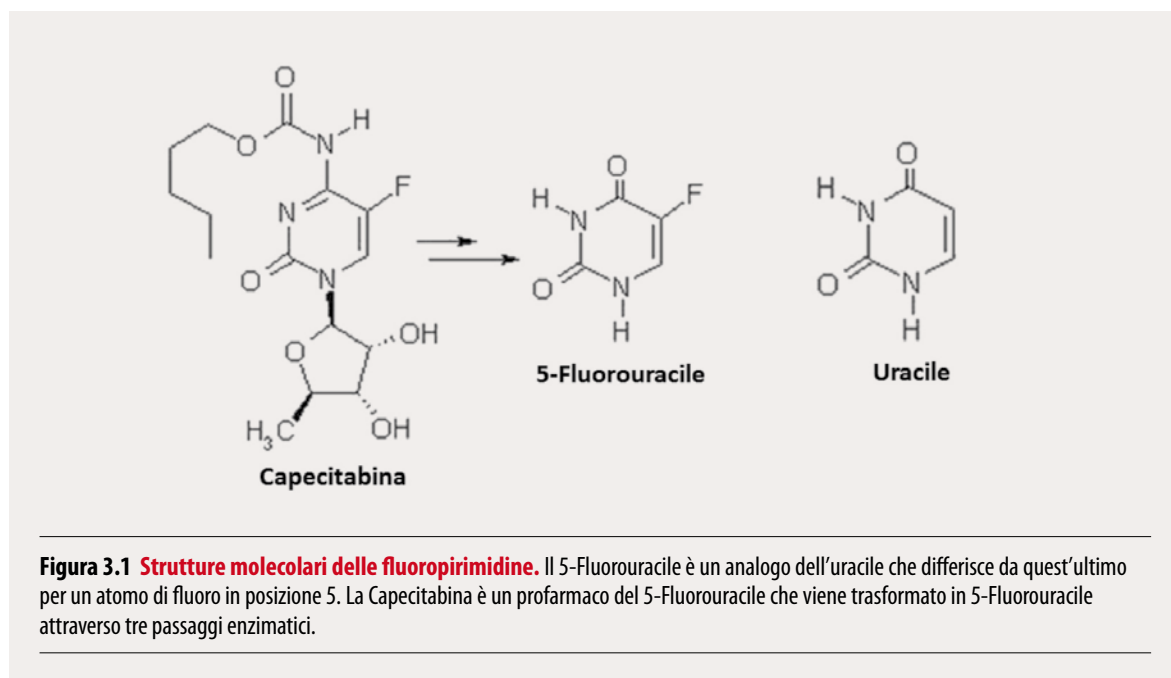
⁷ Spedali Civili, Brescia; U.O. Cardiologia

⁸ Azienda ULSS numero 1 – Ospedale San Martino, Belluno; Divisione di Cardiologia

3.1 Fluoropirimidine: meccanismi d'azione antitumorale ed indicazioni terapeutiche

Le fluoropirimidine sono una classe di farmaci antimetaboliti che hanno la caratteristica di impedire la biosintesi dei nucleotidi pirimidinici o di imitarli, interferendo così con la sintesi e il funzionamento degli acidi nucleici.

Le fluoropirimidine maggiormente utilizzate nella pratica clinica sono il 5-Fluorouracile e la capecitabina. Il primo è un analogo dell'uracile dal quale differisce per la presenza di un atomo di fluoro al posto dell'idrogeno in posizione 5 dell'anello pirimidinico. La capecitabina è un derivato della 5'-deossi-5- fluorocitidina, profarmaco del 5-fluorouracile, e viene assunta come molecola inattiva per poi essere metabolizzata nel fegato e nel tessuto tumorale (Figure 3.1 e 3.2).



3.1.1 Il 5-Fluorouracile

Il meccanismo d'azione del 5-Fluorouracile (5-FU) si basa su:

1. incorporazione del FUTP nell'RNA con formazione di un RNA fraudolento;
2. incorporazione di FdUTP, substrato della DNA polimerasi, nel DNA;
3. inibizione della timidilato sintetasi ad opera di FdUMP con conseguente ridotta sintesi di DNA (Figura 3.2).

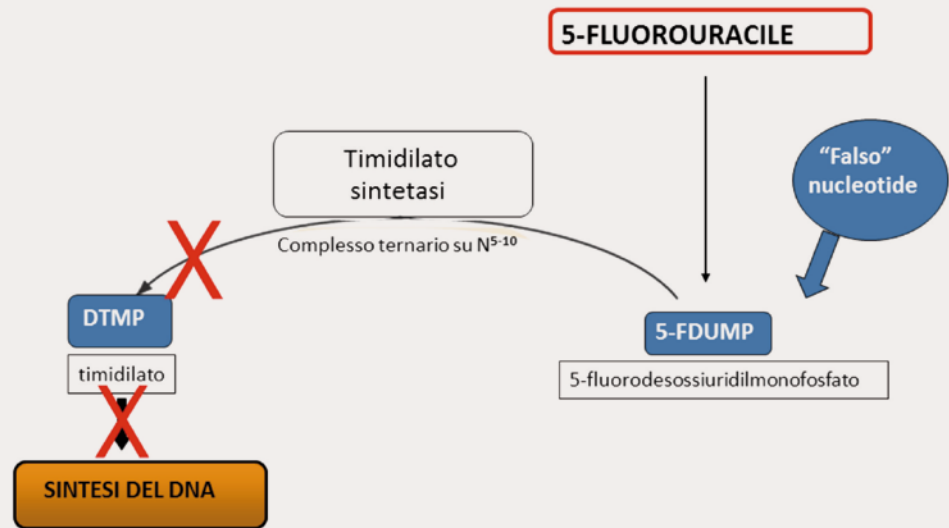


Figura 3.2 Meccanismo d'azione del 5-fluorouracile. Il 5-FU agisce principalmente inducendo la sintesi di 5-fluorodesossiridilmonofosfato che blocca la timidilato sintetasi impedendo la sintesi del DNA

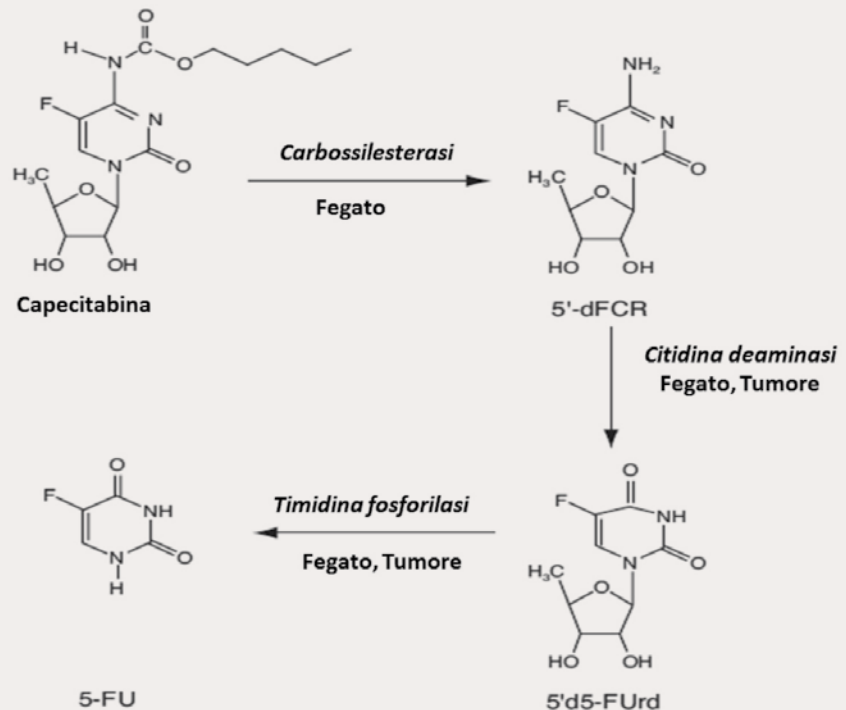


Figura 3.3 Metabolismo della capecitabina. La capecitabina viene convertita nel suo metabolita attivo, il 5-fluorouracile, attraverso tre passaggi enzimatici (carbossilesterasi, citidina deaminasi e timidina fosforilasi). L'ultimo passaggio avviene prevalentemente a livello delle cellule tumorali, aumentando la concentrazione del metabolita attivo soprattutto nei tessuti bersaglio.

La farmacocinetica del 5-FU non è di tipo lineare, il suo catabolismo è saturabile e la clearance del farmaco diminuisce con l'aumentare della dose, mentre è più rapida con schedule infusionali. L'emivita plasmatica (se somministrato e.v.) è di circa 10-20 minuti e l'assorbimento per via orale è incompleto e variabile.

Le tossicità riscontrate più frequentemente sono quella gastrointestinale (tossicità dose limitante per infusione e.v. continua), quella ematologica (tossicità dose-limitante per bolo e.v.) e quella dermatologica, in particolar modo l'eritrodisestesia palmo-plantare (Hand-Foot Syndrome) che si osserva maggiormente dopo infusione continua. Raramente si presenta neurotossicità, correlata alla formazione di un metabolita neurotossico, il 5-fluorocitrato.

Il 5-FU può essere somministrato in due diverse modalità: in infusione continua o in bolo.

L'attività del 5-FU è fase S dipendente e l'emivita plasmatica è breve, pertanto l'infusione continua del farmaco può esporre un maggior numero di cellule tumorali al farmaco stesso. Il farmaco ha un diverso meccanismo d'azione a seconda della differente modalità di somministrazione: molteplici studi, infatti, hanno dimostrato che l'azione del 5-FU somministrato in i.c. agisce soprattutto sull'inibizione della timidilato sintetasi, con conseguente inibizione prolungata della stessa e morte della cellula,^[1,2] mentre il 5-FU somministrato in bolo agisce attraverso un meccanismo mediato dal RNA.^[3,4]

Il differente meccanismo d'azione del farmaco nelle due forme di somministrazione si traduce in un differente profilo di tossicità e di efficacia clinica. Nel 1998 è stata pubblicata una metanalisi di sei studi randomizzati in cui 1219 pazienti con neoplasia del colon venivano trattati con 5-FU in i.c. per 120 ore o con 5-FU in bolo.^[5]

Da tale metanalisi è emerso che il 5-FU in i.c. è superiore al 5-FU in bolo in termini di tassi di risposta (22% vs 14%; $p < 0,0002$) ed in termini di OS (12,1 mesi vs 11,3 mesi; $p < 0,039$). Per quanto riguarda il profilo di tossicità, è stata dimostrata una maggior tossicità dermatologica per i pazienti trattati con 5-FU in i.c. e più frequente tossicità ematologica per i pazienti trattati con 5-FU in bolo. La tossicità ematologica G3-G4 è stata del 31% nei pazienti trattati con 5-FU in bolo rispetto al 4% dei pazienti trattati con 5-FU in i.c. ($p < 10^{-16}$); solo il 13% dei pazienti del braccio con 5-FU in bolo ha rilevato eritrodisestesia palmo-plantare rispetto al 37% dei pazienti trattati con 5-FU in i.c. ($p < 10^{-7}$).

Le indicazioni terapeutiche del 5-FU sono molteplici. È un farmaco ampiamente utilizzato nella pratica clinica in ambito adiuvante e/o palliativo nel:

- Carcinoma colon-retto,
- Carcinoma mammario,
- Carcinoma gastrico,
- Carcinoma pancreatico,
- Carcinoma dell'esofago,
- Carcinoma del canale anale,
- Tumori del distretto cervico-cefalico.

3.1.2 La capecitabina

La capecitabina è un pro-farmaco del 5-FU, derivato della 5'-deossi-5-fluorocitidina. Viene metabolizzata nel fegato da una carbossiesterasi in 5'-deossi-5-fluorocitidina e poi trasformata in 5'-deossi-5-fluorouridina ad opera della citidina-deaminasi, localizzata nel fegato e nel tessuto tumorale. La 5'-deossi-5-fluorouridina è convertita in 5-FU soprattutto nel tessuto tumorale da una timidina fosforilasi, comportando così una minore esposizione dei tessuti sani all'azione sistemica del 5-FU (Figura 3.3).

La capecitabina è un farmaco maneggevole, ben assorbito per via orale. Il picco di concentrazione della molecola intatta e dei metaboliti si ha dopo 1,5 h. La concentrazione plasmatica di 5-FU è circa 1/3 più alta in XIV giornata rispetto al primo giorno di somministrazione.

La tossicità della capecitabina è soprattutto di tipo gastro-intestinale: il 40% dei pazienti manifesta diarrea, che può essere dose-limitante, ed il 30-40% presenta nausea o vomito. Nel 15-20% dei casi si riscontra eritrodissiestesia palmo-plantare, astenia e stomatite nel 7%. La tossicità ematologica è meno frequente rispetto al 5-FU.

Indicazioni terapeutiche della capecitabina sono:

- Carcinoma del colon-retto,
- Carcinoma mammario metastatico resistente ad antracicline e taxani,
- Carcinoma gastrico.

3.2 Fluoropirimidine e cardiotoxicità

La cardiotoxicità da fluoropirimidine, sebbene nota da tempo, presenta molti punti oscuri nella forza delle evidenze dovuta alla estrema variabilità degli studi (retrospettivi *versus* prospettici, serie di pazienti *versus* trials randomizzati, monocentrici *versus* policentrici) e ai criteri utilizzati per la definizione e l'identificazione delle cardiotoxicità (modificazioni asintomatiche *versus* cardiopatia clinicamente manifesta). Pertanto, l'incidenza della cardiotoxicità da fluoropirimidine riportata in letteratura è estremamente variabile (dall'1% al 68%) con una media intorno al 4-6 %, ed una chiara relazione inversa rispetto alla numerosità campionaria (Figura 3.4).^[6]

La tossicità del 5-FU è influenzata sia dalla dose (>800 mg/mq) sia dalla durata della somministrazione, risultando più frequente nei protocolli con maggior durata d'infusione soprattutto se nei casi in cui si ricorre all'associazione con altri farmaci quali la Leucovorina.^[7] Il rischio di tossicità aumenta anche nel caso di uso concomitante di cisplatino o nel caso di pregressa radioterapia sul mediastino.

Per quanto riguarda la capecitabina, l'incidenza di eventi avversi cardiaci varia da 3% a 9% e i sintomi hanno un picco di frequenza intorno al terzo al quarto giorno dall'inizio della somministrazione.^[8]

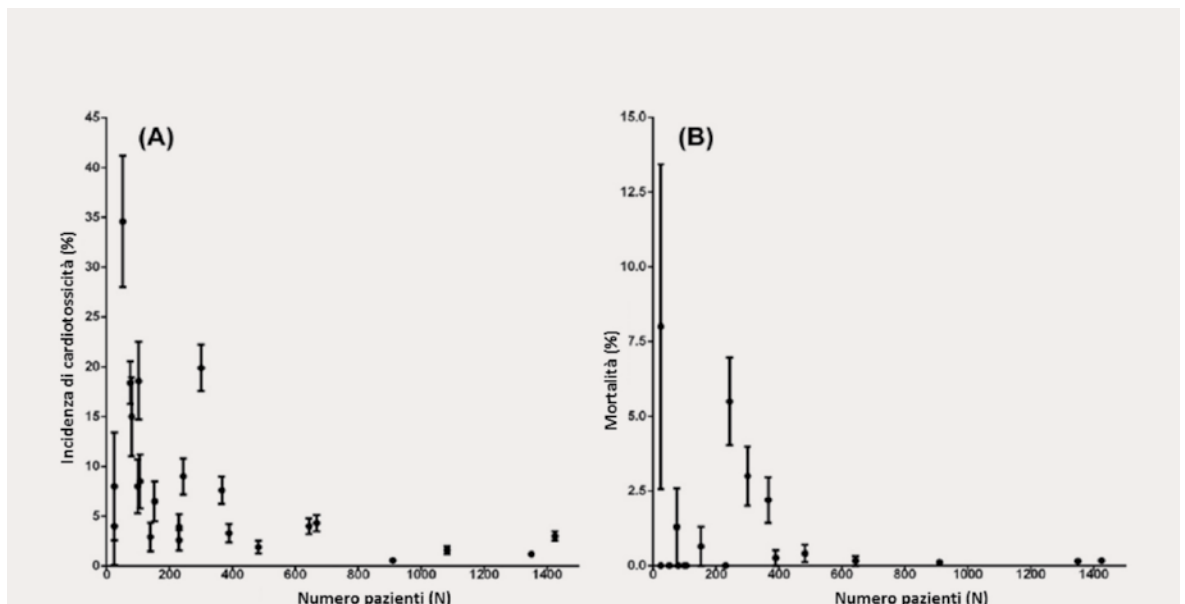


Figura 3.4 Incidenza della cardiotoxicità (A) e della mortalità per cause cardiovascolari (B) indotte dalla chemioterapia con fluoropirimidine. Le percentuali riportate sono inversamente proporzionali alla numerosità campionaria degli studi. Tale effetto è secondario ai differenti criteri utilizzati per la diagnosi del danno cardiaco e dal differente "setting" dello studio essendo generalmente inferiore nei trials clinici non finalizzati allo studio della cardiotoxicità e più elevato negli studi osservazionali su serie di pazienti (modificato da Polk et al, Cancer Treat Rev 2013).^[6]

3.2.1 I meccanismi patogenetici della cardiotoxicità

La patogenesi della cardiotoxicità non è nota; l'ipotesi più accreditata è che l'effetto tossico sia indiretto e conseguente al danno dell'endotelio con successivo aumento dei livelli di endotelina-1, che induce vasospasmo e quindi ischemia. Altre ipotesi identificano come cause patogenetiche della cardiotoxicità da fluoropirimidine la tossicità diretta sul miocardio mediata da sostanze cardiotossiche (es. fluoro-acetato), la reazione immuno-allergica, la ridotta produzione di prostaciline e l'attivazione della cascata della coagulazione.^[9,10]

3.2.2 Manifestazioni cliniche e gestione del paziente

Lo spettro delle manifestazioni cliniche è ampio (Tabella 3.1).^[11] Le più comuni sono rappresentate dalla cardiopatia ischemica e dalle aritmie, sia sopraventricolari (flutter e fibrillazione atriale) che ventricolari (fino alla fibrillazione ventricolare). Sono stati descritti anche casi di scompenso cardiaco, shock cardiogeno, blocchi atrio-ventricolari e morte improvvisa.

Un aspetto controverso in letteratura è rappresentato dai fattori di rischio legati al paziente. La presenza di una cardiopatia strutturale preesistente, in uno studio multicentrico, prediceva all'analisi multivariata l'insorgenza della cardiotoxicità da 5-FU.^[11] Decisamente dubbio è invece se considerare la presenza di altri fattori di rischio quali ipertensione, diabete o dislipidemia fattori predisponenti la cardiotoxicità.^[6]

Il sintomo più frequente della cardiotoxicità da fluoropirimidine è rappresentato da dolore toracico a riposo o da sforzo simil-anginoso che nel 30% dei casi insorge nei primi 2 giorni dall'inizio della terapia infusiva con 5-FU^[11] o nei primi 7-9 giorni dall'inizio della terapia con capecitabina. Il dolore può associarsi a modificazioni elettrocardiografiche in circa la metà dei casi^[12] e in un terzo dei casi può evolvere in angina instabile con movimento enzimatico, fino all'infarto miocardico.^[7] Le anomalie elettrocardiografiche generalmente regrediscono dopo 48-72 ore dalla sospensione del farmaco anche se sono stati descritti casi con anomalie persistenti o a comparsa tardiva.

La gestione della cardiotoxicità è descritta nella tabella 3.2.

Cardiotoxicità da fluoropirimidine: manifestazioni cliniche

Alterazioni ECG asintomatiche 69% degli effetti cardiaci

Manifestazioni sintomatiche

Dolore toracico simil anginoso	45%
Infarto miocardico	22%
Aritmie cardiache	23%
Embolia polmonare	5%
Scompenso cardiaco	raro
Shock cardiogeno	raro
Morte improvvisa	raro

Tabella 3.1 Spettro degli effetti tossici cardiologici delle fluoropirimidine. Gli effetti più frequenti sono alterazioni asintomatiche dell'ECG, ma vi possono essere anche manifestazioni sintomatiche, soprattutto angina (modificato da Saif M et al, Expert Opin Drug 2009).^[10]

Cardiotossicità da fluoropirimidine: gestione della sospetta ischemia

Sospendere immediatamente il farmaco

Prescrivere nitrati e diltiazem, amlodipina o altro Ca-antagonista

Se ischemia severa, ricovero in terapia intensiva (rischio di aritmie ventricolari o evoluzione verso IMA)

NB: Gli effetti possono continuare per 3-4 gg dopo la sospensione del farmaco

Se ischemia solo sospetta, test da sforzo o Holter 12 Derivazioni

Tabella 3.2 Gestione della cardiotossicità da fluoropirimidine. In caso di reazione avversa alle fluoropirimidine la prima misura da attuare è la loro sospensione. Il *rechallenge* è generalmente sconsigliato poiché la terapia anti-ischemica può non prevenire la recidiva delle crisi e la loro evoluzione clinica. In caso di cardiotossicità può essere tentata la somministrazione ricorrendo a schemi infusivi di minor durata e a dose ridotta^[13] o il ricorso a farmaci alternativi.^[14-15]

Bibliografia

1. Heidelberger C, Griesbach L, Montag BJ, et al. Studies on fluorinated pyrimidines. II. Effect on transplanted tumors. *Cancer Res* 1958; 18:305-317.
2. Calabro-Jones PM, Byfield JE, Ward JF, et al. Time-dose relationships for 5-fluorouracil cytotoxicity against human epithelial cancer cells in vivo. *Cancer Res* 1982; 42:4413-4420.
3. Aschele C, Sobrero A, Faderan MA, et al. Novel mechanism(s) of resistance to 5-fluorouracil in human colon cancer (HCT-8) sublines following exposure to two different clinically relevant dose schedules. *Cancer Res* 1992; 52:1855-64.
4. Sobrero AF, Aschele C, Bertino JR. Fluorouracil in colorectal cancer—a tale of two drugs: implications for biochemical modulation. *J Clin Oncol* 1997; 15:368-381.
5. Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of 5-FU compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:301-308.
6. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K et al. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: A systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev* 2013 Apr 9. pii: S0305-7372(13)00068-6. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.03.005. [Epub ahead of print]
7. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134:75-82.
8. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Am Coll Cardiol* 2009; 53:2231-47.
9. Jones RL, Ewer MS et al, Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs, *Exp Rev Anticancer Ther* 2006; 6:1249-1269.
10. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited *Exp Opin Drug Saf* 2009; 8:191-202.
11. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, et al. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy* 1997:729-736.
12. Bertolini A, Flumano M, Fusco O, et al. Acute cardiotoxicity during capecitabine treatment: a case report. *Tumori* 2001; 87:200–206.
13. Saif MW, Garcon MC, Rodriguez G, et al.. Bolus 5-Fluorouracil as an alternative in patients with cardiotoxicity associated with infusion 5-Fluorouracil and capecitabine: a case series. *In Vivo* 2013;27:531-534.
14. Kelly C, Bhuvu N, Harrison M, et al. Use of raltitrexed as an alternative to 5-fluorouracil and capecitabine in cancer patients with cardiac history. *Eur J Cancer* 2013; 49:2303-2310.
15. Deboever G, Hiltrop N, Cool M, et al. Alternative treatment options in colorectal cancer patients with 5-fluorouracil- or capecitabine-induced cardiotoxicity. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12:8-14.

4. Cardiotoxicità da farmaci anti-HER2

Stefania Gori¹, Jennifer Foglietta², Valentina Sini³, Alessandro Inno¹, Erberto Carluccio⁴, Rosanna Lauciello⁴, Carmela Coppola⁵, Nicola Maurea⁵

¹ Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria, Negrar (VR); U.O.C. Oncologia Medica

² Azienda Ospedaliera Universitaria S. Maria della Misericordia, Perugia; S.C. Oncologia Medica

³ Policlinico Umberto I, Roma; U.O.C. Chirurgia Senologica

⁴ Azienda Ospedaliera Universitaria S. Maria della Misericordia, Perugia; Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare

⁵ Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale" - IRCCS, Napoli; Struttura Complessa di Cardiologia

4.1 Farmaci anti-HER2: meccanismi d'azione antitumorale ed indicazioni terapeutiche

La famiglia dei recettori HER/ErbB (Human Epidermal growth factor Receptor) è un gruppo di proteine di membrana ad attività tirosinchinasica composto da quattro membri: HER1, HER2, HER3 e HER4. Tali recettori svolgono un'importante azione di trasduzione dei segnali tra ambiente extra ed intracellulare e sono coinvolti nella crescita, sopravvivenza e differenziazione della cellula. Negli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi farmaci diretti contro i recettori HER/ErbB che possono essere classificati in base alle loro caratteristiche strutturali in anticorpi monoclonali e piccole molecole ad attività anti-tirosinchinasica (Tabella 4.1, Figura 4.1).

Tabella 4.1 Classificazione dei farmaci anti HER2

Farmaco	Tipo	Bersaglio
<i>Trastuzumab</i>	Anticorpo monoclonale	HER2
<i>T-DM1</i>	Anticorpo monoclonale (trastuzumab) legato a farmaco citotossico (DM1)	HER2
<i>Pertuzumab</i>	Anticorpo monoclonale	HER2
<i>Lapatinib</i>	Piccola molecola con azione di inibitore reversibile della tirosinchinasi	HER1, HER2
<i>Afatinib</i>	Piccola molecola con azione di inibitore irreversibile della tirosinchinasi	HER1, HER2
<i>Neratinib</i>	Piccola molecola con azione di inibitore irreversibile della tirosinchinasi	HER1, HER2, HER4

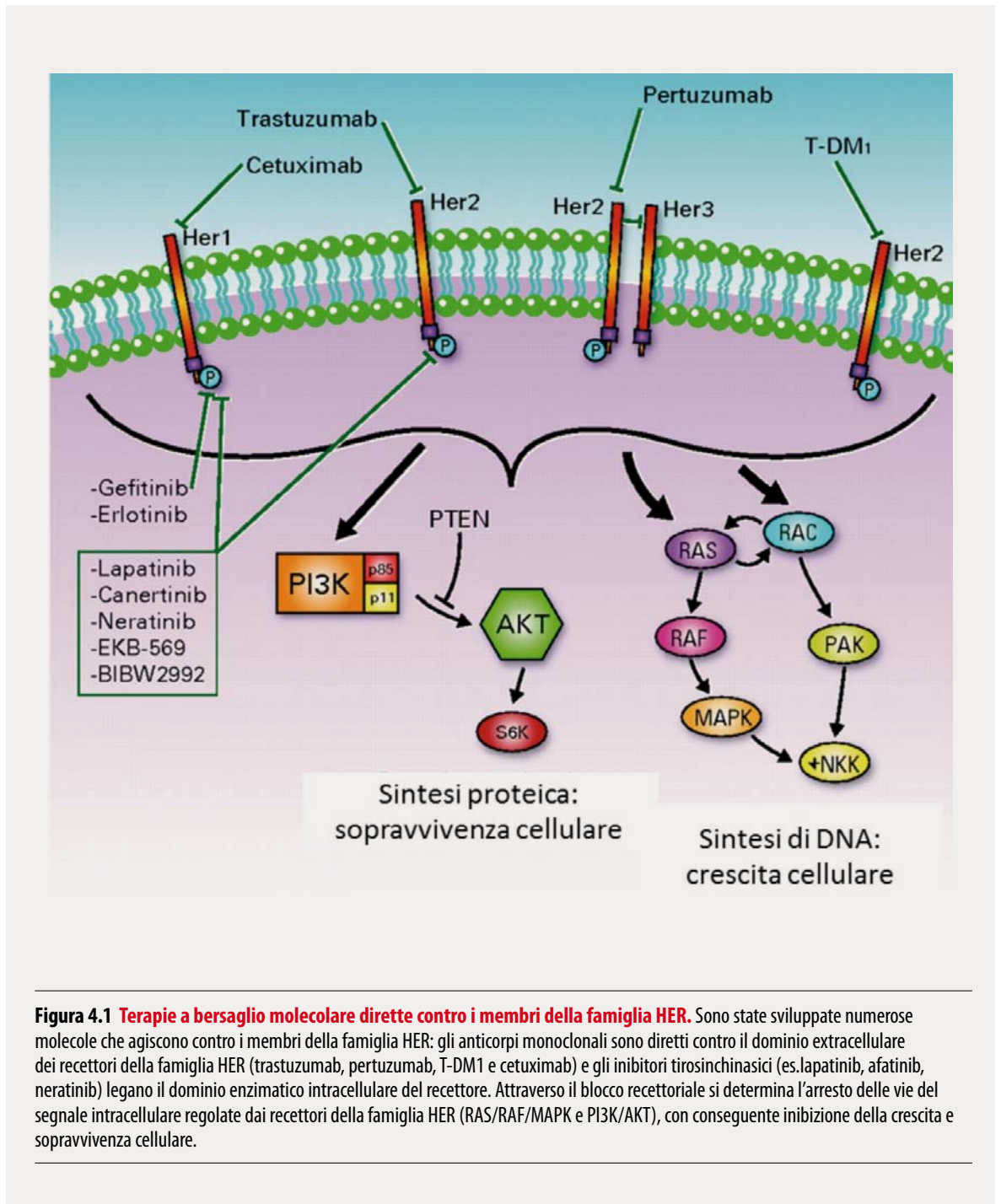
4.2 Trastuzumab

4.2.1 Meccanismo d'azione

Il trastuzumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che si lega al dominio extracellulare (ECD) IV del recettore HER2.^[1] I meccanismi d'azione con cui il trastuzumab esercita la propria attività anti-tumorale non sono ad oggi completamente noti.^[2]

Essi includono:

- Attivazione della citotossicità cellulare anticorpo-mediata (ADCC). Questa attivazione avviene attraverso il riconoscimento del dominio Fc IgG1 del trastuzumab da parte del recettore Fcγ



delle cellule del sistema immunitario (principalmente cellule natural killers), con conseguente reclutamento delle cellule effettrici del sistema immune.^[3-6]

- Blocco del clivaggio proteolitico del dominio extracellulare di HER2 da parte del trastuzumab con prevenzione della formazione della forma troncata fosforilata di HER2 (HER2 p95).^[7-9] Tale forma è responsabile di resistenza al trastuzumab in quanto è attiva perché fosforilata e in quanto non presenta il dominio extracellulare, sede di attacco del trastuzumab.
- Inibizione del segnale di trasduzione intracellulare legata all'iperespressione dell'HER2 con conseguente inibizione delle vie del ciclo cellulare e dell'apoptosi (PI3K-Akt-pathway e MAPK-pathway).^[10,11]
- Inibizione dell'angiogenesi tumorale. Nel carcinoma mammario, l'espressione intratumorale

di VEGF e di HER2 sembrano essere strettamente correlate e il trattamento con trastuzumab determina una riduzione del diametro e del volume dei vasi nonché una diminuzione della permeabilità vascolare, un'inibizione dell'espressione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), del Tumor necrosis factor- α (TGF α), del Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) e dell'Angiopietina (Ang).^[12]

- Inibizione del meccanismo di riparazione del danno al DNA indotto dal trattamento anti-blastico. L'inibizione di HER2 da parte del trastuzumab determina un blocco dei processi di riparazione del danno indotto da agenti antiblastici^[13,14] e del danno radio-indotto.^[15]

4.2.2 Indicazioni terapeutiche

Il trastuzumab è indicato in pazienti con carcinoma mammario e carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea metastatico, con iperespressione di HER2 definita come un risultato 3+ all'immunostochimica o 2+ all'immunostochimica e confermata da un risultato SISH o FISH.

A) Carcinoma mammario HER2-positivo

Nella malattia metastatica:

- in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due trattamenti per la malattia metastatica. La chemioterapia precedentemente somministrata deve aver compreso un taxano e un'antraciclina, tranne nel caso in cui la paziente non sia idonea a tale trattamento. Le pazienti con recettori ormonali positivi devono inoltre non aver risposto alla terapia ormonale, tranne nel caso in cui la paziente non sia idonea a tale trattamento;
- in associazione al paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono state sottoposte a chemioterapia per la malattia metastatica e per le quali non è indicato il trattamento con antracicline;
- in associazione al docetaxel per il trattamento di pazienti che non sono state sottoposte a chemioterapia per la malattia metastatica;
- in associazione ad un inibitore dell'aromatasi nel trattamento di pazienti in postmenopausa con positività per i recettori ormonali, non precedentemente trattate con trastuzumab;
- in associazione a vinorelbina o capecitabina.

Nella malattia in fase iniziale (terapia adiuvante e neoadiuvante):

- in associazione oppure dopo terapia comprendente taxani.

B) Adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo

Trastuzumab può essere prescritto in associazione a cisplatino e fluoropirimidina (capecitabina o 5-fluorouracile) in pazienti non precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica.

4.2.3 Trastuzumab nel carcinoma mammario

Nel carcinoma mammario metastatico il trastuzumab può essere utilizzato:

1. in combinazione con agenti chemioterapici
2. in monoterapia^[16,17] in presenza di comorbidità, o come mantenimento dopo una associazione con chemioterapia.

Per la terapia di combinazione generalmente si preferisce l'associazione di trastuzumab con un singolo agente chemioterapico. In prima linea metastatica tali associazioni consentono di ottenere risposte tumorali obiettive nel 50-70% delle pazienti, e tempi mediani a progressione nell'ordine dei 9-12 mesi. Le combinazioni più utilizzate sono con:

- paclitaxel ogni 3 settimane (studio randomizzato di fase III)^[18]

- docetaxel trisettimanale (studio randomizzato di fase II)^[19]
- paclitaxel settimanale (studio randomizzato di fase II)^[20]
- vinorelbina (studio di fase III di confronto con docetaxel)^[21]
- capecitabina^[22-24]
- doxorubicina liposomiale
- derivati del platino (cisplatino o carboplatino)

Alcuni studi hanno valutato l'efficacia di combinazioni di trastuzumab con due chemioterapici. Sono attualmente disponibili i risultati di tre studi randomizzati che hanno valutato l'aggiunta di un secondo chemioterapico al trastuzumab e taxano. Lo studio di fase III che ha valutato l'aggiunta del carboplatino al trastuzumab e docetaxel nn ha dimostrato alcun vantaggio. Invece, lo studio randomizzato di fase III che ha confrontato l'aggiunta de carboplatino (ogni tre settimane) al trastuzumab e paclitaxel trisettimanale ha evidenziato un vantaggio significativo in termini di risposte obiettive e TTP nel braccio comprendente anche carboplatino. In questo studio entrambi i regimi sono stati ben tollerati, anche se la neutropenia di grado 4 è risultata essere più frequente con il regime contenente carboplatino. Nel valutare l'impatto clinico di questi studi bisogna considerare vari fattori: il paclitaxel trisettimanale in associazione con trastuzumab, pur essendo il trattamento utilizzato nello studio registrativo, è attualmente poco impiegato; la schedula settimanale del paclitaxel è attualmente la più utilizzata in associazione con trastuzumab sulla base di una maggiore efficacia di questa modalità di somministrazione. Pertanto, globalmente, in caso di utilizzo di docetaxel trisettimanale o di paclitaxel settimanale e trastuzumab, l'aggiunta di un secondo chemioterapico non comporta vantaggi in outcome clinico che compensino l'aumentato carico di tossicità. Qualora la scelta del chemioterapico da associare al trastuzumab ricada sul paclitaxel trisettimanale, può essere invece presa in considerazione l'aggiunta del carboplatino.

Un terzo studio randomizzato di fase II ha confrontato l'aggiunta di capecitabina al docetaxel-trastuzumab evidenziando un significativo aumento in TTP con l'utilizzo di capecitabina ma senza differenze in risposte obiettive e OS.

La somministrazione contemporanea di trastuzumab e chemioterapia contenente antracicline, è da evitare per la sinergica azione cardiotossica.^[18] Nel tentativo di mantenere l'efficacia antineoplastica di questa associazione riducendo il rischio di eventi cardiaci, è stata studiata la combinazione di trastuzumab con antracicline liposomiali. Uno studio di fase II in aperto ha valutato in prima linea la combinazione di doxorubicina liposomiale pegilata con docetaxel in 86 pazienti affette da carcinoma mammario metastatico.^[28] Le pazienti con malattia HER2 positiva venivano inoltre sottoposte a terapia concomitante con trastuzumab (braccio b). Il tasso di scompenso cardiaco congestizio è stato < 3% in entrambi i bracci; non sono state riscontrate differenze in termini di eventi cardiaci di grado 1-3 (24,4 vs 25%; p=0,99). L'aggiunta del trastuzumab alla doppietta risulta pertanto sicura e non comporta un aumento di tossicità cardiaca mentre è stato registrato un aumento della tossicità cutanea (hand-foot syndrome) rispetto allo stesso regime chemioterapico senza trastuzumab. Ad un follow up di 47 mesi, le risposte obiettive sono state del 47,4% con doxorubicina liposomila peghilata + docetaxel e 45,7% con la stessa chemioterapia+ trastuzumab; la PFS è stata rispettivamente di 11 e 10,6 mesi e la OS 24,6 e 31,8 mesi. Un altro studio di fase II ha valutato la combinazione di doxorubicina liposomiale peghilata (PLD) + ciclofosfamide (C) + trastuzumab in prima linea in 48 pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo. Anche in questo caso il trattamento è risultato sicuro in termini di cardiotossicità (nessun riscontro di scompenso cardiaco congestizio; 16,7% delle pazienti ha avuto una riduzione asintomatica della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro di grado 2) e clinicamente attivo (ORR=68,8%; TTP=12 mesi).^[29]

Nella malattia metastatica trastuzumab è stato valutato anche in associazione a terapia ormonale. Trastuzumab in combinazione con anastrozolo è stato confrontato con anastrozolo in uno studio randomizzato di fase III nelle pazienti in postmenopausa con tumori positivi per i recettori

ormonali e per l'HER-2 e non trattate con chemioterapia per la malattia metastatica. La terapia di combinazione ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione, il tempo alla progressione, la percentuale di risposte obiettive (solo risposte parziali) ed il beneficio clinico. Non sono state osservate differenze significative in sopravvivenza globale, ma bisogna sottolineare che il 70% delle pazienti in progressione con anastrozolo ha ricevuto trastuzumab.^[30] Questo trattamento può essere riservato a:

1. pazienti post-menopausali con carcinoma mammario ER-positivo e HER2-positivo ad andamento indolente come alternativa a trastuzumab-chemioterapia
2. pazienti che hanno controindicazioni alla chemioterapia.

Una strategia promettente al fine di aumentare l'efficacia del trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2-positivo è rappresentata dalla combinazione di diversi agenti anti-HER2, quali trastuzumab e lapatinib o trastuzumab e pertuzumab (vedi capitoli successivi).

Carcinoma mammario in fase iniziale

Sei studi randomizzati hanno valutato l'utilizzo del trastuzumab somministrato in sequenza o in concomitanza alla chemioterapia adiuvante rispetto alla sola chemioterapia nelle pazienti con carcinoma mammario HER-2 positivo.^[31-35]

Nello studio HERA 5102 pazienti con linfonodi positivi o negativi ad alto rischio di ricaduta sono state randomizzate, dopo chemioterapia e radioterapia adiuvanti, a ricevere trastuzumab ogni 3 settimane per 1 o 2 anni o nessun trattamento. Il trastuzumab per un anno ha ridotto in maniera significativa il rischio di recidiva.^[31] Ad un follow-up mediano di 2 anni è stato confermato il beneficio assoluto in termini di sopravvivenza libera da malattia (6,3%) e sopravvivenza globale (2,7%).^[36] Il vantaggio in sopravvivenza globale non è risultato statisticamente significativo ad un follow up di 48 mesi, ma questa analisi è stata influenzata dal fatto che il 52% delle pazienti nel braccio di controllo ha ricevuto trastuzumab dopo la diffusione dei risultati iniziali dello studio.^[37]

Il beneficio clinico si è dimostrato anche in quelle pazienti che hanno ricevuto il trastuzumab a distanza di tempo dalla chirurgia.^[34]

Allo stato attuale delle conoscenze, la durata ottimale del trattamento adiuvante con trastuzumab è un anno. Recentemente è stato riportato, ad un follow-up mediano di 8 anni, un vantaggio statisticamente significativo sia in sopravvivenza libera da malattia (HR=0,76; p<0,0001) che in sopravvivenza globale (HR=0,76; p=0,0005) del trastuzumab somministrato per un anno rispetto al braccio di controllo. Non è stato invece evidenziato alcun vantaggio statisticamente significativo né in sopravvivenza libera da malattia (HR=0,99; p=0,86) né in sopravvivenza globale (HR=1,05; p=0,63) con la somministrazione di trastuzumab per due anni rispetto alla somministrazione di trastuzumab per un anno.^[38]

Lo studio BCIRG 006 ha randomizzato 3222 pazienti con linfonodi positivi o negativi ad alto rischio a ricevere uno dei seguenti regimi:

Adriamicina + ciclofosfamide (AC) x 4 cicli seguiti da docetaxel x 4 cicli AC x 4 cicli seguiti da docetaxel x 4 cicli associato a trastuzumab concomitante, quest'ultimo proseguito per 1 anno in totale carboplatino e docetaxel x 6 cicli e trastuzumab concomitante e poi continuato per 1 anno.

Anche in questo studio è stato evidenziato un significativo vantaggio in sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale in entrambi i bracci contenenti trastuzumab (con o senza antraciclina) rispetto al braccio con sola chemioterapia (beneficio assoluto in sopravvivenza libera da malattia rispettivamente del 6% e 5%). Non è stata evidenziata una differenza significativa tra i 2 bracci contenenti trastuzumab, valutazione peraltro non prevista dal protocollo di studio.^[30]

Lo studio NSABP B-31 ha incluso 2443 pazienti con linfonodi positivi e randomizzate a ricevere:

- AC x 4 cicli → paclitaxel trisettimanale x 4 cicli

- AC x 4 cicli → paclitaxel trisettimanale x 4 cicli in associazione a trastuzumab settimanale (iniziato contemporaneamente al paclitaxel e poi continuato per un anno totale)

Lo studio N9831 ha randomizzato 2766 donne con linfonodi ascellari positivi o negativi ad alto rischio a ricevere:

- AC x 4 cicli → paclitaxel settimanale x 12 somministrazioni
- AC x 4 cicli → paclitaxel settimanale x 12 somministrazioni in associazione a trastuzumab settimanale (iniziato contemporaneamente al paclitaxel e poi continuato per un anno totale)
- AC x 4 cicli → paclitaxel settimanale x 12 somministrazioni in associazione a trastuzumab per un anno (sequenziale al completamento del paclitaxel).^[33]

Data la similarità di questi due studi (NSABP B-31 e N9831), è stata effettuata un'analisi combinata su 3351 pazienti (escludendo il braccio sequenziale del N9831) che ha dimostrato ad un follow-up mediano di 2,9 anni un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale con la combinazione di chemioterapia e trastuzumab. Ad un follow-up mediano di 8,4 anni il beneficio assoluto in termini di DFS è stato dell'8,8% e in termini di OS dell'11,5%.^[39]

Sono in corso vari studi che stanno valutando l'impiego del trastuzumab in adiuvante con una durata di somministrazione inferiore ad un anno. Ad oggi sono disponibili soltanto i dati del FinHER e dello studio PHARE. Nello studio FinHER, 232 pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo (nell'ambito di una popolazione di 1010 con linfonodi positivi o negativi ad alto rischio) sono state randomizzate a ricevere o meno trastuzumab per 9 settimane contemporaneamente al trattamento con vinorelbina o docetaxel, seguiti poi da tre cicli di FEC³³.

Ad un follow-up mediano di tre anni, l'aggiunta del trastuzumab è stata associata ad una riduzione significativa del rischio di recidiva (HR 0,42; 95% IC 0,21-0,83; p=0,01), senza differenze statisticamente significative in OS o tossicità cardiaca con l'aggiunta del trastuzumab. Ad un follow up di 5 anni è stato osservato un vantaggio in OS non significativo (HR=0,70; 95% CI 0,46-1,05;p=0,086).^[40] I risultati dello studio PHARE che confrontava 1 anno di trastuzumab verso 6 mesi di trastuzumab sono stati recentemente pubblicati.^[41] Lo studio non ha dimostrato la non-inferiorità del trattamento adiuvante di trastuzumab per 6 mesi rispetto ai 12 mesi.

Carcinoma mammario operabile o localmente avanzato

Vari studi di fase II e III hanno valutato l'impiego del trastuzumab in fase neoadiuvante. Nello studio condotto all'MD Anderson.^[23] sono state arruolate donne con tumore mammario HER2-positivo operabili ed è stata confrontata una chemioterapia neoadiuvante rispetto all'associazione della stessa chemioterapia con trastuzumab:

- Paclitaxel trisettimanale x 4 cicli → FEC (5Fluorouracile, epiadriamicina, ciclofosfamide) x 4 cicli *versus*
- Paclitaxel trisettimanale x 4 cicli + trastuzumab → FEC (5Fluorouracile, epiadriamicina, ciclofosfamide) x 4 cicli + trastuzumab.

Lo studio, che prevedeva l'arruolamento di 164 pazienti, è stato prematuramente interrotto dopo che un'analisi effettuata su 42 pazienti aveva evidenziato un significativo incremento del tasso di risposte complete patologiche (pCR) con l'aggiunta del trastuzumab (65% *versus* 25%; p=0,02),^[42] in assenza di significativa cardiotossicità.^[43]

Recentemente è stato presentato uno studio sempre dell'MD Anderson che ha confrontato la cardiotossicità di due sequenze:

- FEC senza trastuzumab seguita da Paclitaxel associato a trastuzumab (FEC x 4 cicli → Paclitaxel settimanale x 12 +Trastuzumab) *versus*

- un regime di chemioterapia con trastuzumab concomitante sin dall'inizio (Paclitaxel settimanale x 12 + Trastuzumab → FEC x 4 cicli +Trastuzumab).

Il numero di eventi cardiaci nei due bracci non è risultato diverso in maniera statisticamente significativa.^[44] e questi risultati sembrano supportare l'ipotesi che l'uso concomitante limitato nel tempo di trastuzumab e antracicline, a dosi cumulative peraltro basse, non sia associato ad un aumentato rischio di cardiotossicità acuta. Si attende comunque un follow-up più prolungato per quanto riguarda gli effetti cardiaci tardivi.

Nello studio NOAH sono state arruolate pazienti con tumore HER2-positivo localmente avanzato o infiammatorio. Le pazienti sono state randomizzate tra:

- chemioterapia (doxorubicina + paclitaxel x 3 cicli seguito da paclitaxel trisett. x 4 cicli e successivamente CMF x 3 cicli)
- chemioterapia (doxorubicina + paclitaxel x 3 cicli seguito da paclitaxel trisett. x 4 cicli e successivamente CMF x 3 cicli) in associazione a trastuzumab fin dall'inizio

L'aggiunta del trastuzumab alla chemioterapia ha aumentato significativamente la percentuale di pCR (valutata come assenza di malattia invasiva a livello del tessuto mammario): 43% *versus* 22%; $p=0,0007$.^[45] Lo studio ha inoltre dimostrato un vantaggio in sopravvivenza libera da eventi (EFS), endpoint principale dello studio. Ad un follow-up mediano di 3 anni, la EFS è risultata essere infatti pari al 71% per le pazienti trattate con trastuzumab in aggiunta alla chemioterapia rispetto al 56% delle pazienti trattate con sola chemioterapia senza trastuzumab (HR=0,59; $p=0,013$). Il beneficio da trastuzumab è stato osservato in tutti i sottogruppi, incluso quello con malattia infiammatoria. La sopravvivenza globale (OS) a 3 anni è stata dell'87% nel gruppo trattato con chemioterapia e trastuzumab e del 79% nel gruppo con sola chemioterapia senza trastuzumab ($p=0,114$).

Nello studio di fase III GeparQuattro, 1509 pazienti con carcinoma mammario operabile o localmente avanzato HER2-positivo sono state randomizzate a ricevere un trattamento neoadiuvante con 4 cicli di epirubicina/ciclofosfamide seguito da 4 cicli di docetaxel +/- capecitabina (EC-T[X]) associato a trastuzumab trisettimanale. Le pazienti con malattia HER2-negativa sono state trattate con gli stessi regimi senza trastuzumab e sono state usate come gruppo di confronto. La risposta completa patologica (pCR) è stata osservata nel 31,7% delle pazienti con malattia HER2-positiva e nel 15,7% delle pazienti con malattia HER2-negativa.^[46]

Altri studi hanno confrontato nel setting neoadiuvante l'associazione di due agenti anti-HER2 (lapatinib e trastuzumab^[47-49] oppure trastuzumab e pertuzumab)^[50] a chemioterapia (monoterapia con taxano oppure polichemioterapia con regimi contenenti antracicline e taxani) rispetto all'associazione di un singolo agente anti-HER2 e chemioterapia. Il doppio blocco con due agenti anti-HER2 associato a chemioterapia ha evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in termini di tassi di pCR rispetto all'utilizzo di un solo agente anti-HER2 associato a chemioterapia. Tuttavia, ad oggi, l'utilizzo di due agenti anti-HER2 e chemioterapia non è applicabile nella pratica clinica.

4.2.4 Trastuzumab nel carcinoma gastrico

Il trastuzumab è stato valutato nell'ambito di in uno studio randomizzato di fase III (ToGA - BO18255),^[51] in cui venivano arruolati pazienti con adenocarcinoma HER2-positivo localmente avanzato o recidivante e/o metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea, non precedentemente trattati e non candidati a trattamento con intento curativo. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere trastuzumab in associazione alla chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia con capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino. È stato evidenziato un vantaggio in sopravvivenza globale per i pazienti trattati con trastuzumab (16 mesi verso 11,8 mesi in pazienti con elevati livelli di espressione HER2; HR=0,65). La tossicità di grado 3 e 4 e gli eventi cardiaci sono risultati sovrapponibili nei due bracci di trattamento.

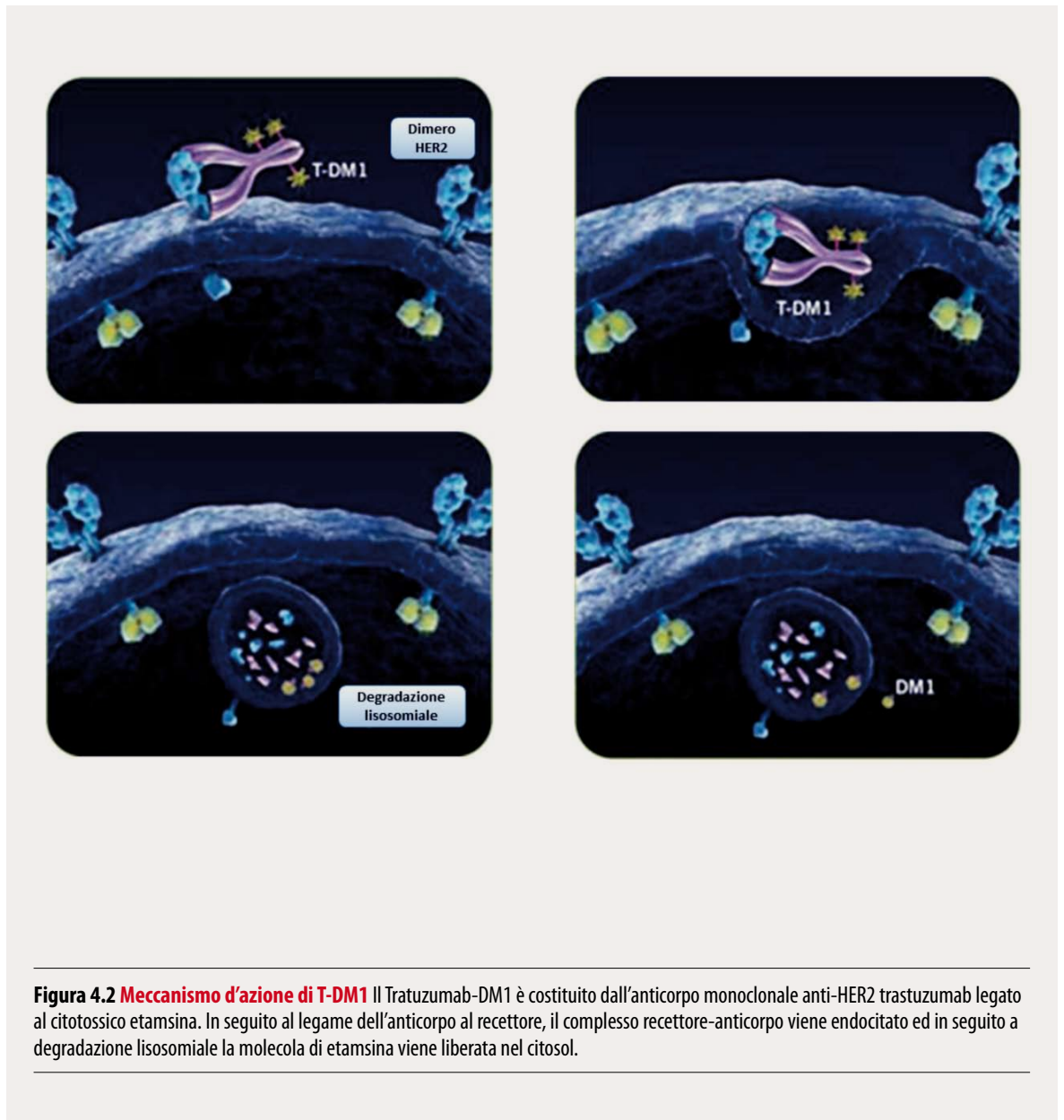


Figura 4.2 Meccanismo d'azione di T-DM1 Il Trastuzumab-DM1 è costituito dall'anticorpo monoclonale anti-HER2 trastuzumab legato al citotossico etamsina. In seguito al legame dell'anticorpo al recettore, il complesso recettore-anticorpo viene endocitato ed in seguito a degradazione lisosomiale la molecola di etamsina viene liberata nel citosol.

4.3 T-DM1 (Trastuzumab-DM1)

4.3.1 Meccanismo d'azione

Il T-DM1 è costituito dal trastuzumab coniugato mediante un linker altamente stabile con emtansina, un potente agente citotossico antimitotico che si lega ai microtubuli in maniera simile agli alcaloidi della vinca.^[52] Tale coniugato consente la riduzione dell'esposizione a DM1 libero, farmaco molto tossico,^[53-55] grazie al rilascio del metabolita attivo solo all'interno della cellula esprimente HER2, dopo endocitosi del complesso T-DM1-HER2 e degradazione lisosomiale (Figura 4.2).^[56,57]

4.3.2 Indicazioni terapeutiche

Da studi preclinici è emerso che T-DM1 ha una potente attività antitumorale anche in linee cellulari resistenti a trastuzumab e lapatinib.^[58,59] Dagli studi di fase I^[60] e fase II^[61,62] è emerso che T-DM1 alla dose di 3,6 mg/Kg/iv ogni 3 settimane è ben tollerato, con una tossicità mode-

sta (soprattutto trombocitopenia, transaminite, fatigue, nausea ed anemia; non è stata riportata cardiotoxicità) e tassi di risposta variabili dal 24,2%^[58] al 32,7%^[59] in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo pretrattate (con trastuzumab e lapatinib). In prima linea uno studio di fase II randomizzato di confronto con docetaxel e trastuzumab ha mostrato, ad un follow-up mediano di 6 mesi, un tasso di risposta al T-DM1 pari al 48% rispetto al 41% osservato con trastuzumab e docetaxel.^[63]

All'ESMO 2011 è stato presentato l'aggiornamento di tale studio.^[64] Trastuzumab era stato impiegato nel setting neoadiuvante nel 18% delle pazienti nel braccio con T-DM1 e nel 27% delle pazienti nel braccio con trastuzumab e docetaxel. Sebbene il tasso di risposte obiettive è risultato sovrapponibile nei due gruppi (64% vs 58%), la sopravvivenza libera da progressione è risultata significativamente migliore con T-DM1 rispetto a trastuzumab e docetaxel (14,2 mesi *versus* 9,2 mesi; HR=0,594, p=0,035). La durata della risposta è stata di 9,5 mesi con trastuzumab e docetaxel e non era stata ancora raggiunta al momento della presentazione dello studio per quanto riguarda il braccio con T-DM1. T-DM1 ha mostrato inoltre un miglior profilo di tossicità: gli eventi avversi di grado 3/4 sono stati pari al 46% nel braccio delle pazienti trattate con T-DM1 e 89% nel braccio con docetaxel e trastuzumab.

Gli eventi avversi più frequenti con T-DM1 sono stati la fatigue (49,3%), la nausea (47,8%), l'aumento delle AST e l'iperpiressia (entrambe 39,1%).^[60]

Negli Stati Uniti, il T-DM1 è stato approvato nel 2013 dall'FDA come singolo agente per il trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2-positivo in pazienti già pretrattate con trastuzumab e un taxano, separatamente o in combinazione. Le pazienti dovevano aver ricevuto una precedente terapia per la malattia metastatica o aver sviluppato una ripresa di malattia durante o entro sei mesi dal termine della terapia adiuvante.

Tale approvazione si è basata sui risultati dello studio EMILIA, studio di fase III^[65] in cui 991 pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo già trattate con trastuzumab e taxano, sono state randomizzate a ricevere un trattamento con T-DM1 o la combinazione di capecitabina e lapatinib. Ad un follow-up mediano di 13 mesi, T-DM1 ha mostrato un incremento della Progression Free-Survival (PFS) rispetto al trattamento con lapatinib e capecitabina (9,6 mesi *versus* 6,4 mesi, HR=0,65; 95% CI 0,55-0,77; P<0,001) a fronte di una minor incidenza di eventi avversi di grado 3 e 4 (41% vs 57%). I più comuni effetti collaterali di grado 3 e 4 riscontrati con T-DM1 sono stati la trombocitopenia (12,9%) e l'aumento di ALT (2,9%) e AST (4,3%). Sebbene sia stata osservata una maggior incidenza di sanguinamento con T-DM1 rispetto alla combinazione di lapatinib e capecitabina (29,8% *versus* 15,8%), il tasso di eventi di sanguinamento di grado 3 e 4 è stato basso in entrambi i gruppi (1,4% *versus* 0,8%). È stato inoltre confermato l'ottimo profilo di cardiotoxicità con il riscontro di un caso soltanto di disfunzione del ventricolo sinistro di grado 3 nel braccio delle pazienti trattate con T-DM1. Ad una seconda analisi ad interim, eseguita ad un follow-up di 19 mesi, T-DM1 ha mostrato un vantaggio significativo anche in sopravvivenza globale (30,9 mesi *versus* 25,1 mesi; HR0,68; p<0,001).^[61]

Ad oggi, agosto 2013, sono in corso o sono pianificati vari studi in altre linee di malattia metastatica mammaria o in altre patologie:

- lo studio MARIANNE (NCT0112), che sta valutando l'efficacia in prima linea di un taxano (docetaxel or paclitaxel) associato a trastuzumab rispetto a T-DM1 associato a pertuzumab in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo;
- lo studio di fase III TH3RESA (NCT01419197), che sta confrontando T-DM1 rispetto ad un trattamento a scelta dell'investigatore in pazienti con malattia metastatica HER2-positiva precedentemente trattata con trastuzumab, un taxano, e lapatinib. Le pazienti devono aver avuto progressione di malattia dopo almeno due regimi di terapia anti-HER2 nel setting metastatico.
- un altro studio di fase III, che sta valutando T-DM1 rispetto ad un taxano scelto dall'investigatore (docetaxel or paclitaxel) in pazienti con carcinoma gastrico HER2-positivo, pretrattato.

4.4 Pertuzumab

4.4.1 Meccanismo d'azione

Il pertuzumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che si lega al recettore HER-2 e, come il trastuzumab, provoca l'attivazione della citotossicità cellulare anticorpo-mediata (ADCC).^[66] A differenza del trastuzumab, il pertuzumab si lega al dominio II (dominio di dimezzamento dell'HER-2) bloccando la formazione di omodimeri o di eterodimeri con altri membri della famiglia HER.^[67] In presenza di erregulina pertuzumab blocca, per effetto di ingombro sterico, più specificatamente la formazione di eterodimeri HER2-HER3, particolarmente potenti nell'attivazione delle vie PI3K/Akt.^[68,69] Il pertuzumab sembra inoltre in grado di inibire la crescita cellulare in maniera indipendente rispetto ai livelli dell'espressione dell'HER2.^[70] Il pertuzumab ed il trastuzumab legandosi a differenti epitopi dell'HER2, sembrano espletare un'azione complementare e sinergica.^[71,72] Questa complementarietà può essere anche la conseguenza del cambiamento nella geometria del recettore causato dall'interazione del trastuzumab con il pertuzumab^[73] e l'attivazione di una risposta immune acquisita,^[74] dipendente dai CD8+.

4.4.2 Indicazioni terapeutiche

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato nel giugno 2012 il pertuzumab in combinazione con trastuzumab e docetaxel per il trattamento di pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER2-positivo non sottoposte precedentemente a una terapia anti-HER2 o a chemioterapia per la malattia metastatica. Questa indicazione si basa sui risultati dello studio CLEOPATRA, studio di fase III randomizzato che ha valutato l'aggiunta del pertuzumab alla combinazione di docetaxel e trastuzumab nel trattamento di prima linea del carcinoma mammario metastatico

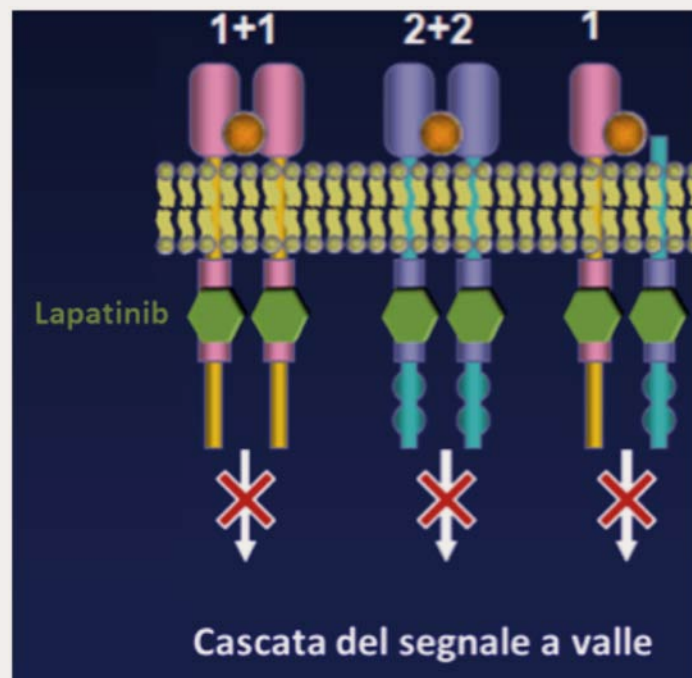


Figura 4.3 Lapatinib. Lapatinib si lega al dominio chinasi intracellulare di HER1 e HER2; pertanto è attivo anche in presenza della forma tronca di HER2, che manca della porzione extracellulare (sito di legame per il trastuzumab) e che rappresenta quindi un fattore di resistenza al trastuzumab.

HER2-positivo.^[75] La combinazione dei due agenti biologici con il docetaxel ha determinato un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (18,5 vs 12,4 mesi; HR 0,62; 95% CI 0,51-0,75; $p < 0,001$). La differenza in sopravvivenza globale tuttavia non ha raggiunto all'analisi ad interim, effettuata ad un follow-up mediano di 19,3 mesi, la significatività pre-specificata per l' "unblinding" dello studio. Ad un follow-up mediano di 30 mesi, la OS mediana è stata di 37.6 mesi nel braccio del placebo, mentre non era stata ancora raggiunta nel braccio del pertuzumab. Le più comuni reazioni avverse riportate nel braccio di trattamento con pertuzumab rispetto al controllo sono state diarrea, *rash* cutaneo, mucosite, neutropenia febbrile e secchezza della cute. Eventi di disfunzione sistolica ventricolare sinistra (LVSD) sono stati più frequenti nel braccio di trattamento con trastuzumab e chemioterapia rispetto al braccio contenente pertuzumab (8,3% *versus* 4,4%), così come eventi di riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) di grado 3 (2,8% *versus* 1,2%),^[76] senza differenze statisticamente significative in termini di qualità di vita (HRQoL).^[77]

Ad agosto 2013, il Pertuzumab, approvato anche da EMA, è in Italia in fascia Cnn.

4.5 Lapatinib

4.5.1 Meccanismo d'azione

Lapatinib è una piccola molecola orale che inibisce in maniera reversibile l'attività tirosinchinasi (TK) dell'EGFR e dell'HER2 attraverso il legame selettivo alla TK presente nel dominio intracellulare di tali recettori,^[78-80] con conseguente inibizione delle vie responsabili della proliferazione e della sopravvivenza cellulare. Si è dimostrata attiva anche in presenza della forma troncata del recettore HER2 (p95ErbB-2), fattore di resistenza al trastuzumab (Figura 4.3).^[81]

4.5.2 Indicazioni terapeutiche

Il lapatinib è oggi indicato in Italia nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo:

1. in associazione con capecitabina nei pazienti con malattia avanzata o metastatica in progressione dopo che i pazienti abbiano ricevuto un trattamento che deve aver incluso antracicline e taxani ed una terapia con trastuzumab per malattia metastatica. L'associazione lapatinib e capecitabina è stata autorizzata sulla base dei risultati dello studio di Geyer.^[81] Questo studio randomizzato di fase III era stato interrotto dopo che la prima analisi ad interim aveva mostrato la superiorità in termini di tempo alla progressione (TTP) dell'associazione di lapatinib e capecitabina rispetto alla capecitabina in monoterapia (8,4 mesi rispetto a 4,4 mesi; HR= 0,49; 95% CI, 0,34- 0,71; $p < 0,001$).^[81] Lo studio registrativo del lapatinib con inibitore dell'aromatasi è uno studio randomizzato di fase III che ha confrontato in prima linea lapatinib e letrozolo *versus* letrozolo e placebo. L'aggiunta di lapatinib al letrozolo ha migliorato la sopravvivenza libera da progressione (end-point principale dello studio) ottenendo 8,2 mesi *versus* 3 mesi con solo letrozolo (HR=0,71; 95% CI 0,53-0,96; $p=0,019$).^[82]
2. in associazione con un inibitore dell'aromatasi, nelle donne in post-menopausa con malattia metastatica positiva per il recettore ormonale, per le quali al momento non è indicata la chemioterapia. Le pazienti nello studio registrativo non erano state trattate in precedenza con trastuzumab o con un inibitore dell'aromatasi.

L'autorizzazione all'utilizzo nelle donne con carcinoma metastatico HER2-positivo e recettori ormonali positivi dell'associazione lapatinib e un inibitore dell'aromatasi è stata ottenuta sulla base dei risultati di uno studio randomizzato di fase III. In questo studio l'associazione di lapatinib e letrozolo è stata paragonata a letrozolo e placebo nel trattamento di prima linea di pazienti con tumore della mammella metastatico o localmente avanzato e con recettori ormonali positivi. La terapia contenente lapatinib ha migliorato significativamente la Progression-Free Survival (PFS),

la percentuale di risposte obiettive e di beneficio clinico nel sottogruppo di pazienti con tumori HER-2 positivi.

Lapatinib è stato valutato anche in associazione a trastuzumab in uno studio di fase III su 291 pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, già sottoposte a terapia con antracicline, taxani e trastuzumab. Le pazienti, tutte pesantemente pretrattate (fino a 12 precedenti linee di chemioterapia) sono state randomizzate a ricevere lapatinib in monoterapia o una combinazione di lapatinib e trastuzumab. La combinazione di trastuzumab e lapatinib ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione (11,1 settimane *versus* 8,1 settimane; HR= 0,74; 95% CI, 0,58- 0,94; p=0,011) e la sopravvivenza globale (14 mesi *versus* 9,5 mesi; HR= 0,74; 95% CI, 0,57- 0,97; p =0,026), nonostante più del 50% delle pazienti randomizzate nel braccio con lapatinib abbia effettuato il cross-over.^[83] Questa combinazione, lapatinib e trastuzumab (senza chemioterapia), non è ancora stata autorizzata da AIFA, ad agosto 2013.

L'efficacia di lapatinib è stata studiata anche nella terapia di prima linea in associazione a taxano. Recentemente sono stati presentati i risultati di uno studio di fase III che ha randomizzato 656 pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo a ricevere in prima linea lapatinib associato ad un taxano oppure trastuzumab ed un taxano.^[84] Lo studio ha mostrato un vantaggio in sopravvivenza libera da progressione nel gruppo trattato con l'associazione di chemioterapia e trastuzumab (11,4 *versus* 8,8 mesi; HR=1,33, p=0,01). Tuttavia in questo studio solo una minoranza delle pazienti (18%) aveva ricevuto una terapia con trastuzumab in adiuvante.

Oltre che nella malattia metastatica, lapatinib è stato valutato anche nella malattia in fase precoce:

- **Setting neoadiuvante.** Sulla base degli studi finora presentati [44-46,85-86] la combinazione di lapatinib e chemioterapia è risultata meno efficace e più tossica degli schemi contenenti chemioterapia in associazione a trastuzumab, che quindi rimane allo stato attuale il trattamento standard. Sono risultati estremamente interessanti invece i risultati dell'associazione lapatinib + trastuzumab + chemioterapia.
- **Setting adiuvante.** È ancora in corso lo studio ALTTO per il quale è stata decisa la chiusura precoce del braccio che prevedeva la somministrazione di lapatinib in monoterapia, sulla base di un'analisi ad interim che ha ritenuto improbabile la non inferiorità del lapatinib rispetto a trastuzumab in termini di sopravvivenza libera da malattia.^[87]

4.6 Afatinib

Afatinib è una piccola molecola orale che inibisce irreversibilmente l'attività tirosinchinasica di EGFR e HER2. Tale farmaco è in studio in diverse patologie neoplastiche. Afatinib è stato infatti valutato per il trattamento del carcinoma mammario metastatico sia HER2-positivo^[88] che HER-2 negativo^[89] con risultati promettenti. Nell'ambito del trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), gli studi LUX LUNG 1^[90] e LUX LUNG 2^[91] hanno mostrato che l'afatinib è clinicamente attivo nei pazienti in progressione a erlotinib o gefitinib e nei pazienti pretrattati con chemioterapia. Nello studio di fase III LUX LUNG 3,^[92] afatinib è stato confrontato con la chemioterapia di prima linea (cisplatino+pemetrexed) in pazienti affetti da NSCLC avanzato con mutazioni attivanti di EGFR. Ad un follow-up mediano di 16 mesi, la PFS è risultata significativamente aumentata con afatinib rispetto alla chemioterapia (11,1 mesi rispetto a 6,9 mesi, HR=0,58, 95% CI 0,43-0,78; p=0,0004).

4.7 Neratinib

Neratinib è una piccola molecola orale che inibisce irreversibilmente la tirosinchinasi di EGFR, HER2 e HER4.^[93] Uno studio di fase II in aperto ha arruolato 136 pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER2-positivo che potevano aver effettuato fino a 4 precedenti linee di

terapia. Lo studio prevedeva l'arruolamento sia di pazienti refrattarie al trastuzumab che di pazienti non pretrattate con trastuzumab, ed ha dimostrato una modesta attività clinica in entrambe le coorti^[94] a fronte di una tossicità rappresentata soprattutto dalla diarrea. Non sono stati osservati casi di cardiotoxicità di grado 3/4. Sono in corso numerosi studi in monoterapia e in associazione con la chemioterapia (vinorelbina, capecitabina o paclitaxel) per il trattamento di tumori solidi quali il carcinoma mammario e il tumore del polmone non microcitoma.

4.8 Meccanismi fisiopatologici della cardiotoxicità da Trastuzumab

Dal 1998 il trastuzumab è stato utilizzato per il trattamento di più di 450.000 donne con cancro mammario nel mondo. Come già sottolineato nei paragrafi precedenti, gli studi condotti in adiuvante hanno dimostrato che, usato singolarmente o in combinazione con la chemioterapia, riduce il rischio di recidiva del 50% e il rischio di morte del 33%.^[95]

Purtroppo è noto che la cardiotoxicità è un importante effetto collaterale. La cardiotoxicità da trastuzumab, attribuita al blocco di ErbB2 nei cardiomiociti, si manifesta come scompenso cardiaco (heart failure, HF) sintomatico o disfunzione ventricolare sinistra asintomatica con riduzione della frazione di eiezione (ejection fraction, EF).

Studi clinici condotti sul lapatinib dimostrano che la safety cardiaca della terapia anti-ErbB2 è agente-specifica; il lapatinib infatti sembra determinare minore cardiotoxicità rispetto al trastuzumab. Per il pertuzumab invece è stata segnalata HF e riduzione della EF in percentuali simili a quelle del trastuzumab.^[96,97]

La cardiotoxicità da trastuzumab è differente da quella indotta da antracicline. In particolare, il trastuzumab non sembra causare perdita di cardiomiociti, il danno non è dose-dipendente ed è reversibile. Tale cardiotoxicità è definita di tipo II,^[98] per distinguerla da quella di tipo I indotta da antracicline.

Nella cardiotoxicità di tipo I il danno iniziale consiste nella disorganizzazione miofibrillare ed è seguito da apoptosi e necrosi dei cardiomiociti. Quando sopraggiunge la disfunzione cardiaca, il danno risulta irreversibile. La malattia può manifestarsi dopo mesi o anni dal trattamento e può essere correlata a stress cardiaci sequenziali.^[99] Diversamente, nella cardiotoxicità di tipo II, i miociti appaiono istologicamente normali (fino alterazioni strutturali possono essere visualizzate soltanto in microscopia elettronica),^[100] la EF ha possibilità di recupero e vi è evidenza che la ri-somministrazione del farmaco dopo interruzione sia sufficientemente sicura. A differenza del danno da antracicline, nella tossicità di tipo II vi è una bassa probabilità di HF indotto da stress sequenziali.

Il meccanismo fisiopatologico attraverso cui il trastuzumab determina danno cardiaco non è completamente noto.^[101] La neuroregulina-1, un membro della famiglia dei fattori di crescita EGF-like, induce eterodimerizzazione e transfosforilazione di ErbB2 e attiva la cardioprotezione attraverso il signalling di ERK1/2 e PI3K/AKT. In modelli animali è stato dimostrato che il signalling di ErbB2 è importante per lo sviluppo embrionale del cuore e per la protezione dalle cardiotoxicine.^[102] Topi transgenici con delezione selettiva di HER2 sviluppano una cardiomiopatia dilatativa e i cardiomiociti mostrano aumentata suscettibilità alla morte cellulare indotta da antracicline.^[103] I livelli sierici di ErbB2 sono solitamente aumentati nei pazienti con scompenso cardiaco.^[104] Il pathway di ErbB2, richiesto per la sopravvivenza e l'espletamento delle funzioni cellulari,^[105] sembra essere stimolato da eventi emodinamici avversi o stress quali il trattamento con antracicline.^[106]

La cardiotoxicità da trastuzumab sembra essere mediata dal legame del trastuzumab con il dominio extracellulare di ErbB2 sui cardiomiociti, il blocco del signalling indotto dalla dimerizzazione ErbB2-ErbB4 e l'inibizione del pathway di cardioprotezione e crescita cellulare.

L'interruzione del trattamento con il trastuzumab è associato alla riattivazione del pathway di ErbB2 ed il recupero della frazione di eiezione.

Il meccanismo proposto per spiegare l'aumento degli effetti cardiaci del trastuzumab, quando

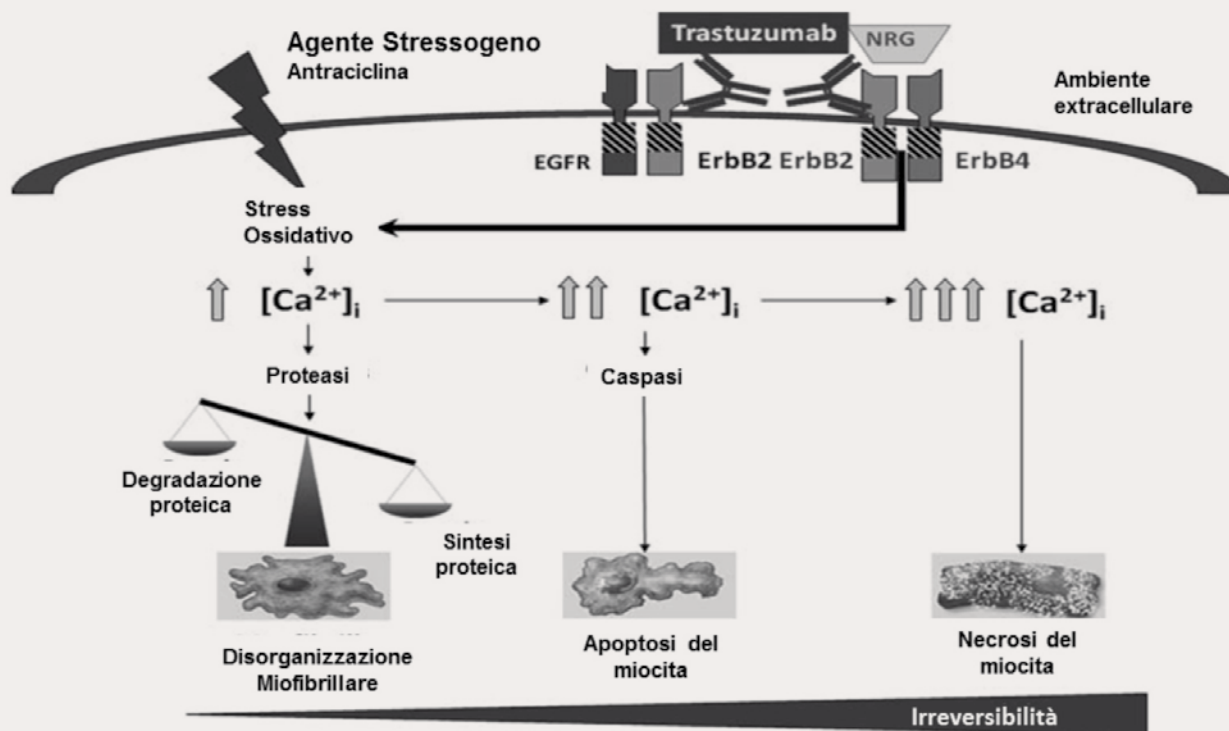


Figura 4.4 Interazioni intracellulari tra antracicline e trastuzumab nel danno cardiaco. Trastuzumab blocca il pathway di HER2 nel cardiomiocita, inibendo i meccanismi di riparazione del danno ossidativo, ed amplificando quindi il danno da antracicline, con maggior rischio di progressione verso la morte cellulare e l'irreversibilità del danno.

somministrato in associazione con le antracicline, è il blocco dei meccanismi di riparazione cellulare, che consente al danno ossidativo indotto dalle antracicline di progredire liberamente.^[107] Studi sperimentali hanno mostrato che la neuregulina-1 modula il danno indotto dalla doxorubicina nei cardiomiociti di ratto (Figura 4.4).^[108,109]

La cardiotoxicità di tipo II è esacerbata dal danno causato dai farmaci responsabili della cardiotoxicità di tipo I attraverso l'interferenza con i meccanismi omeostatici e i pathways di sopravvivenza cellulare (Figura 4.4).^[107] De Korte e coll.^[110] hanno dimostrato che la scintigrafia con trastuzumab marcato con indio-111 identifica iperespressione di ErbB2 nel 50% dei pazienti immediatamente dopo il trattamento con antracicline.

Gli autori concludono che la scintigrafia con trastuzumab marcato con indio-111, eseguita immediatamente dopo le antracicline e prima del trastuzumab in adiuvante, permetterebbe l'identificazione delle pazienti maggiormente suscettibili alla tossicità da trastuzumab e può essere utilizzata per decidere di posticipare l'inizio della terapia con trastuzumab fino alla normalizzazione dell'espressione di ErbB2. Questi dati sono in accordo con le raccomandazioni di evitare il concomitante impiego di trastuzumab e antracicline.^[111]

Una minore esposizione del miocardio alle antracicline si può ottenere sia riducendo la dose cumulativa sia utilizzando le antracicline liposomiali (in particolare la formulazione peghilata) nelle quali l'agente chemioterapico è contenuto in particelle lipidiche, che permettono la diffusione nel tumore attraverso le fenestrate dell'endotelio capillare dei tessuti patologici con minima diffusione delle antracicline nel miocardio (vedi capitolo 2).

L'associazione del trastuzumab con le antracicline liposomiali, in particolare con l'antraciclina

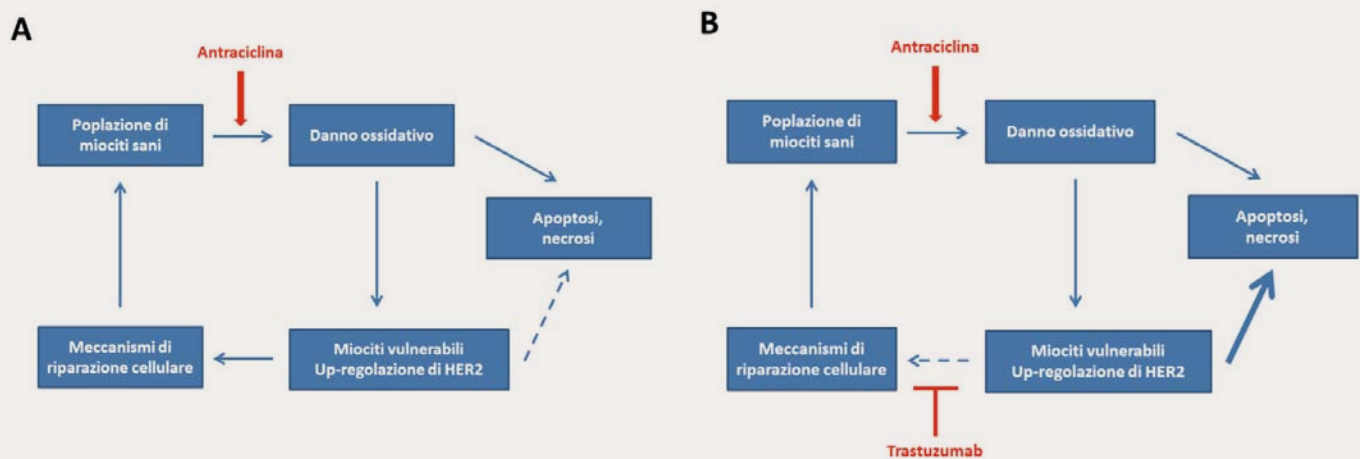


Figura 4.5 Danno miocitario dopo la somministrazione di antracicline e trastuzumab. Dopo esposizione ad antracicline (A), la morte è preceduta da un periodo di vulnerabilità durante il quale è necessaria la riparazione cellulare. L'aggiunta del trastuzumab (B), bloccando il pathway di HER2, inibisce i meccanismi di riparazione determinando perdita dei miociti.

liposomiale peghilata, ha dimostrato un non significativo aumento della cardiotossicità rispetto al trastuzumab da solo.^[112,113]

Poiché la tossicità cardiaca è stata attribuita alla concomitante somministrazione di antracicline e trastuzumab, i trials in adiuvante prevedono schede di trattamento che ne evitano la concomitante somministrazione. La cardiotossicità da trastuzumab è ridotta quando la somministrazione è ritardata rispetto alle antracicline (Figura 4.6).^[114]

Nell'HERA trial, l'inizio del trattamento con Trastuzumab 90 giorni dopo la fine della chemioterapia ha ridotto lo scompenso cardiaco allo 0,6% e la disfunzione sistolica al 3%.^[115]

Nel trial NSABP B-31 l'incidenza di scompenso cardiaco (HF) è del 3,6%, quella della disfunzione sistolica è del 16%.^[116] Questa discrepanza rispetto allo studio HERA può essere in parte spiegata dai differenti criteri di inclusione e dalla scelta dei protocolli in adiuvante; tuttavia il trend supporta l'ipotesi che il timing di somministrazione è importante nel determinare il sinergismo tra antracicline e trastuzumab nel causare HF.^[114] Bisogna comunque tenere presente che le pazienti del trial HERA e B31 sono relativamente giovani, con una media di età di 49 e 51 anni rispettivamente, quando invece nel "mondo reale" l'età può essere più avanzata.^[117]

I fattori di rischio per l'insorgenza della disfunzione ventricolare sn secondaria al Trastuzumab sono:

- l'età superiore ai 50 anni,
- l'ipertensione arteriosa,
- il diabete mellito,

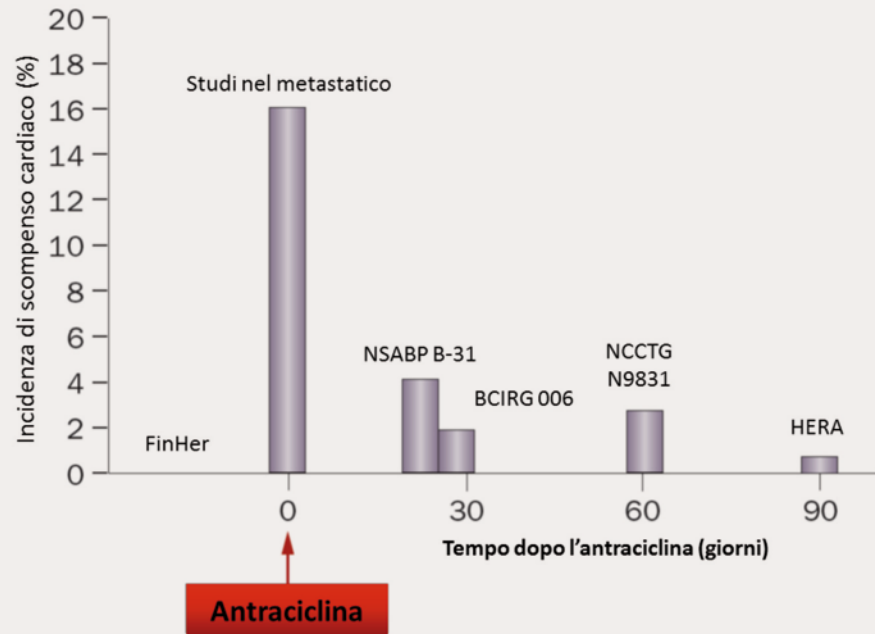


Figura 4.6 Incidenza dello scompeso cardiaco dopo terapia con doxorubicina e trastuzumab. Incidenza dello scompeso NYHA III-IV in base all'intervallo di tempo tra il completamento della doxorubicina e la somministrazione del trastuzumab come riportato nei trial in adiuvante. In un trial nel setting metastatico, i farmaci sono somministrati in concomitanza e nel trial FinHer, il trastuzumab ha preceduto le antracicline. Nel trial HERA vi è una bassa incidenza di scompeso cardiaco: il trastuzumab è stato somministrato più tardi rispetto agli altri trials.

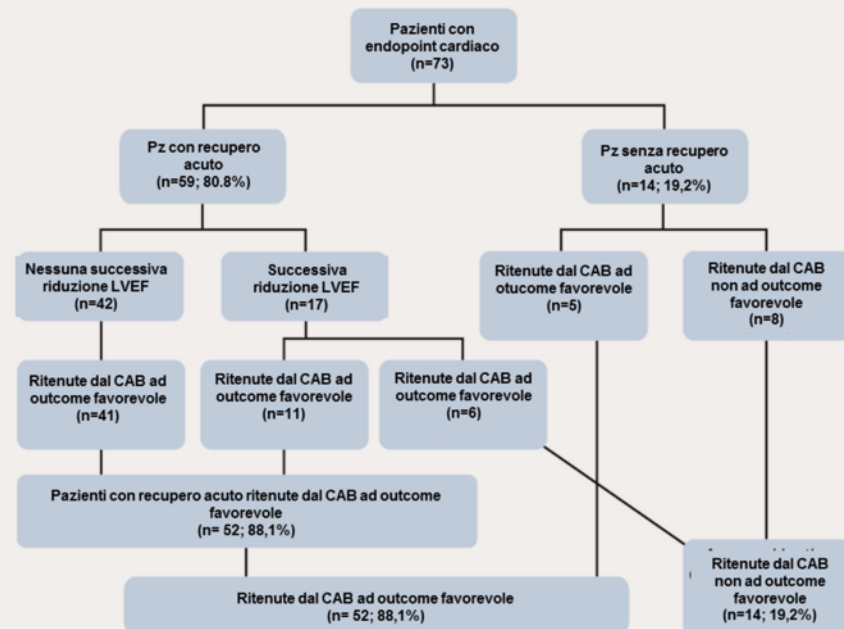


Figura 4.7 Risultati a lungo termine della "safety cardiaca" dell'HERA trial. Dopo un evento cardiaco, la questione di primaria importanza è il recupero della funzionalità cardiaca. Nell'HERA trial, il Cardiac Advisory Board (CAB) dello studio ha valutato l'outcome delle pazienti che avevano avuto un evento cardiaco, in base all'andamento della LVEF; circa l'80% delle pazienti hanno avuto un outcome favorevole, ma nel 19,2% dei casi non vi è stato un recupero della LVEF (modificato da Procter et al, J Clin Oncol 2010).[124]

- l'obesità,
- la cardiopatia pregressa,
- il pregresso trattamento con antracicline o paclitaxel.^[118]

La valutazione cardiaca nei pazienti a rischio di cardiotoxicità dovrebbe essere effettuata insieme agli oncologi in modo da ottimizzare la terapia. Oltre ai fattori di rischio sopra descritti, ve ne sono altri ignoti. Alcuni fattori di rischio possono essere modificati attraverso il trattamento dell'ipertensione arteriosa e della dislipidemia ed incoraggiando la riduzione di peso e l'abolizione del tabagismo. La precoce identificazione dei pazienti a rischio di cardiotoxicità è l'obiettivo principale e comune di cardiologi ed oncologi. Ciò consente una valutazione personalizzata del trattamento antineoplastico e l'eventuale uso di agenti cardioprotettivi. Markers plasmatici come il peptide natriuretico cerebrale (BNP, un indice di elevate pressioni di riempimento) e la troponina I (TnI, un indice di danno dei cardiomiociti) possono essere usati per identificare il rischio di sviluppo di disfunzione cardiaca durante il trattamento. L'utilità clinica della misura della TnI e BNP per identificare la cardiotoxicità è stata dimostrata nei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia ad alte dosi.^[119]

L'NCCTG N9831, un trial sul trastuzumab in adiuvante, ha incluso la misura di biomarkers, compresi TnI e BNP, e la loro relazione con l'EF.^[120] Gli autori concludono che le misure baseline di BNP e TnI e misure ripetute del BNP, hanno una potenziale utilità nel predire la disfunzione cardiaca.

Sono in corso vari trials clinici disegnati per identificare markers sensibili e specifici che possano essere utilizzati per identificare precocemente la disfunzione cardiaca (NCT00968682 e NCT01022086, clinicaltrials.gov).

Un recente studio della Cardinale e coll.^[121] identifica un sottogruppo di pazienti trattate con trastuzumab che presenta elevati livelli sierici di TnI, maggiore probabilità di sviluppare cardiotoxicità e minore probabilità di recupero quando trattate per disfunzione ventricolare. Questo sottogruppo si caratterizza per il precedente trattamento con le antracicline e l'elevata dose cumulativa di antracicline ricevuta. L'incremento della TnI, osservata esclusivamente nelle pazienti che sono state precedentemente sottoposte al trattamento con antracicline, suggerisce che il trastuzumab possa avere un ruolo di modulazione della vulnerabilità del cardiomiocita precedentemente danneggiato dalle antracicline.^[107] Dunque la TnI non costituisce un marker "puro" di cardiotoxicità da trastuzumab.

Finora non è stato ancora stabilito il migliore metodo, nonché la durata e la frequenza ottimali del monitoraggio cardiaco. Ad oggi è raccomandata la valutazione basale (immediatamente prima dell'inizio del trastuzumab) della LVEF mediante ecocardiografia. L'ecocardiografia può anche fornire informazioni aggiuntive (doppler tissutale, strain con metodica 2D-Speckle tracking) e può identificare la disfunzione cardiaca asintomatica.

Le raccomandazioni circa il timing del monitoraggio ecocardiografico durante il trattamento con trastuzumab^[122] consistono quindi, dopo l'esecuzione al tempo 0 (baseline), nell'esecuzione dell'ecocardiografia ogni 3 mesi e alla fine del trattamento. È chiaro che se, come spesso accade, il trattamento è stato preceduto da terapia con antracicline, la EF dovrà essere monitorizzata anche a uno, due e cinque anni dopo il completamento del trattamento con trastuzumab (Tabella 4.2). Le raccomandazioni dell'UK National Cancer Research Institute sono state pubblicate nel 2009^[123] e si basano sullo studio HERA.^[116]

Nello studio HERA il 19% delle pazienti con disfunzione ventricolare non recuperano la frazione di eiezione del ventricolo sinistro nonostante l'interruzione del trattamento con trastuzumab (Figura 4.7).^[124] La sfida attuale è l'identificazione precoce delle pazienti che possono andare incontro a variazioni di EF, per ottimizzarne il monitoraggio e la gestione clinica. Il cuore normale ha una notevole riserva contrattile e perché si manifesti la disfunzione miocardica è necessario che il danno prodotto superi la capacità di compensazione del miocardio.^[125]

La riduzione dell'EF dopo il trattamento con trastuzumab rappresenta quindi un marker di

danno miocardico avanzato, oltre ad essere influenzato da vari “stressors” cardiaci, stato volêmico e variabilità interpretativa. I tradizionali indici ecocardiografici di valutazione della funzione cardiaca (frazione di accorciamento e EF), quindi, non sono in grado di identificare precocemente il danno cardiaco da trastuzumab e potrebbero sottovalutarlo quando si verifica. In uno studio del 2010^[126] è stato dimostrato che nel monitoraggio seriato della EF delle pazienti affette da cancro mammario che ricevono trastuzumab in adiuvante dopo trattamento con doxorubicina, l’ecocardiografia transtoracica tridimensionale offre misure comparabili con la MUGA convenzionale. Lo stesso gruppo ha dimostrato che la velocità tissutale (TVI) risulta alterata precocemente nei topi che ricevono doxorubicina o doxorubicina-trastuzumab 24 ore dopo il trattamento, e sembra predire la riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro e correlarsi alla mortalità.^[127]

Recentemente^[128] questi dati sono stati parzialmente confermati da studi preclinici che hanno valutato l’utilità della valutazione della deformazione miocardica per valutare la cardiotoxicità da trastuzumab.^[129,130] In un lavoro del 2011^[131] la velocità tessutale (TVI) e la deformazione hanno permesso la precoce identificazione della disfunzione cardiaca subclinica prima dell’ecocardiografia convenzionale, in pazienti che hanno ricevuto trastuzumab in adiuvante. È da notare che in questo studio non sono state osservate variazioni dei biomarkers plasmatici (BNP, TnT, Proteina C reattiva). Tuttavia, nella loro analisi gli autori non hanno incluso la TnI, che secondo Sawaya et al.,^[131] insieme ad una riduzione dello “strain” longitudinale, ha dimostrato predire lo sviluppo della cardiotoxicità nei pazienti trattati con antracicline e trastuzumab.

Lo studio di Fallah-Rad^[128] ha valutato importanti aspetti della cardiotoxicità da trastuzumab. In accordo con i dati relativi all’alterazione dello strain miocardico valutato con metodica speckle tracking nei topi trattati con anti-ErbB2, che mostrano fibrosi miocardica all’analisi istologica,^[97] nello studio in questione si evince l’aumentata captazione lineare subepicardica nella parete laterale del ventricolo sinistro, con declino della EF, nonostante l’interruzione del trattamento e l’inizio

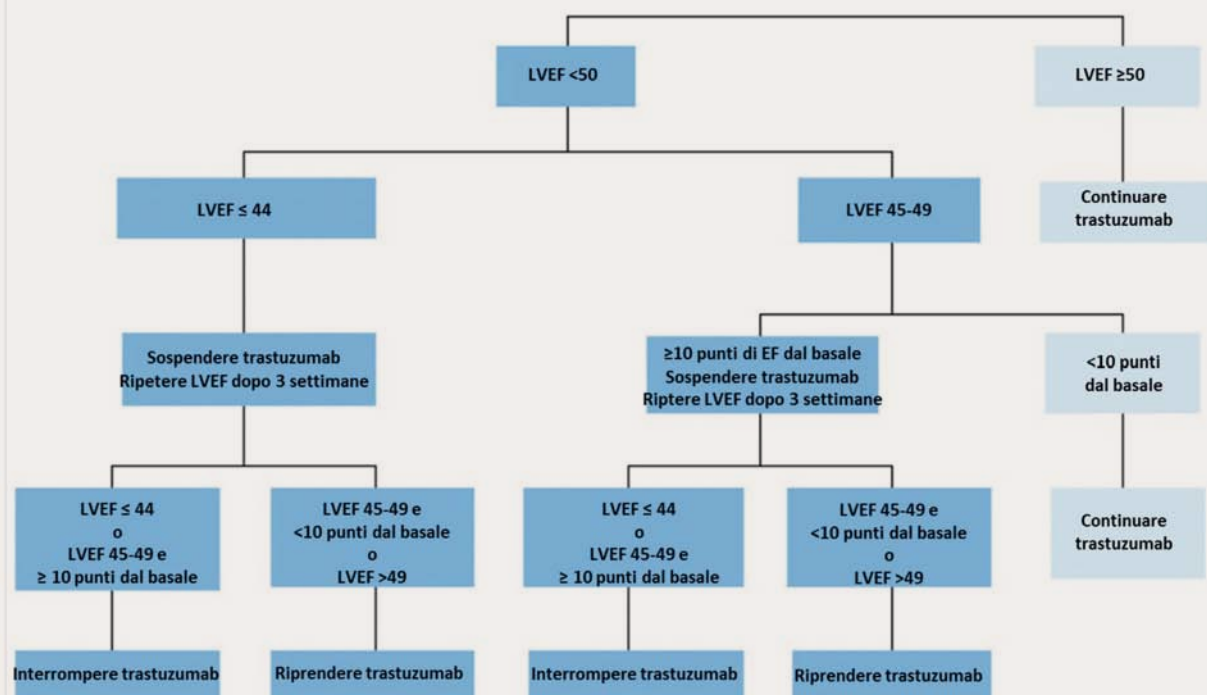


Figura 4.8 Algoritmo di Suter. Questo algoritmo, pubblicato su JCO in appendice al lavoro di Suter e coll. sulla cardiotoxicità osservata nello studio HERA, suggerisce la gestione della cardiotoxicità in corso di trattamento con trastuzumab sulla base dell’andamento della LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction (Modificato da Suter et al, J Clin Oncol 2007).[116]

della terapia per lo scompenso cardiaco. È interessante notare che questo studio mette in dubbio il “paradigma” della reversibilità assoluta della cardiomiopatia da trastuzumab.

4.9 Valutazione del paziente prima, durante e dopo il trattamento con Trastuzumab

Fino ad ora l’algoritmo di Suter^[116] è stato spesso utilizzato per il monitoraggio della funzione cardiaca nei pazienti trattati con trastuzumab (Figura 4.8). Questo algoritmo però non prevede raccomandazioni su quali farmaci utilizzare per il trattamento della disfunzione sistolica.^[123]

La determinazione della frazione d’iezione del ventricolo sinistro (LVEF) prima della chemioterapia in tutti i pazienti guida anche la scelta del regime citotossico: pazienti con LVEF bassa o borderline possono beneficiare di un regime non contenente antracicline. È necessario, prima dell’inizio del trastuzumab, raccogliere l’anamnesi del paziente, valutare la LVEF basale e correggere i fattori di rischio (trattare l’ipertensione arteriosa con ACE inibitori, B-bloccanti o sartani-ARBs). Le pazienti che non sono eleggibili al trastuzumab possono essere inviate al cardiologo.^[119] Per i pazienti in trattamento con trastuzumab è necessario ripetere la valutazione della funzione cardiaca ogni tre mesi.

Sono in corso degli studi ancora in fase di arruolamento che si propongono di investigare il ruolo di alcuni farmaci come il bisoprololo e il perindopril vs placebo (MANTICORE 101*), il candesartan vs placebo (NCT00459771), candesartan e metoprololo (PRADA^), lisinopril e carvedilolo (NCT01009918) nella prevenzione primaria dello sviluppo della disfunzione ventricolare durante trattamento con trastuzumab.

Nella Tabella 4.2 viene riportato il management della paziente candidata a terapia con trastuzumab adiuvante in base al profilo di rischio, prima (Tabella 4.2A), durante (Tabella 4.2B) e dopo

Tabella 4.2 Management della paziente candidata a terapia con trastuzumab adiuvante in base al profilo di rischio

A. Prima della terapia con Trastuzumab (T) adiuvante	
<i>Profilo della paziente</i>	<i>Management</i>
A. Anamnesi cardiologica negativa, fattori di rischio cardiovascolari assenti, LVEF normale	Trattare con T e monitorare LVEF ogni 3 mesi.
B. Anamnesi cardiologica positiva e/o presenza di fattori di rischio (ipert art, CAD, disf diastolica, età avanzata) con LVEF normale	Trattare con T e monitorare LVEF ogni 3 mesi. Maggiore attenzione clinica all’eventuale presenza di sintomi. Esame obiettivo ogni ciclo.
C. LVEF ridotta	Trattare la bassa FE (ACE-inibitori o sartani, betabloccanti) e rivalutare dopo 4 settimane. La decisione se iniziare il T è su base individuale.
B. Durante terapia con Trastuzumab (T) adiuvante	
<i>Profilo della paziente</i>	<i>Management</i>
Prima riduzione della LVEF (>15 % assoluta o > 10% e < LVEF <50%)	Sospendere il T per un mese. Trattare HF e rivalutare: <ul style="list-style-type: none"> • Recupero totale della EF: Risomministrare T • EF permane ridotta : Intensificare la terapia HF e rivalutare Se EF rimane bassa: Decisione su base individuale.
Seconda riduzione della LVEF	Stop definitivo del T Se T è l’unica opzione terapeutica, sospendere, massimizzare la terapia dell’HF, e poi, eventualmente, ritrattare

Tabella 4.2**Management della paziente candidata a terapia con trastuzumab adiuvante in base al profilo di rischio****C. Dopo completamento della terapia con Trastuzumab (T) adiuvante**

<i>Profilo della paziente</i>	<i>Management</i>
Nessuna modifica della LVEF e nessun sintomo durante la terapia con T	Non è necessario monitoraggio dopo completamento della terapia se si è utilizzato il solo T. Se invece sono state utilizzate le antracicline è necessario monitorare la LVEF a 1,2 e 5 anni.
LVEF ridotta o presenza di sintomi di insufficienza cardiaca	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.

Tabella 4.3 Raggiungimento della dose target dei farmaci dello scompenso*

Farmaco	Dose iniziale (mg)	Dose target (mg)	Conduzione della terapia
<i>ACE Inibitori</i>			
Captopril	6,25-12,5 x 3/ die	25-50 x 3/die	Aumento della dose ad intervalli di 1-2 settimane. Monitoraggio della funzione renale e degli elettroliti ogni 1-2 settimane nel caso di somministrazione di ACE-inibitori Mantenimento di una PA normale.
Enalapril	1,25-2,5 x 2/die	10 x 2/die	
Ramipril	1,25-2,5 x 2/die	5x2/die	
Lisinopril	2,5-5 x 1/die	20-35 x 1/die	
<i>Beta-bloccanti</i>			
Carvedilolo	3,125 x 2/die	25 x 2/die	Controllo della Frequenza cardiaca (beta-bloccanti). Raggiungimento della dose target in 4 settimane.
Bisoprololo	1,25 x 1/die	10 x 1/die	

*Modificata da Mackey JR, Curr Oncol 2008 [133]

(Tabella 4.2C) il trattamento con trastuzumab. Ad esempio, dopo l'inizio del trattamento con trastuzumab (Tabella 4.2B), se la paziente presenta una riduzione della LVEF rispetto al valore basale superiore al 15% in termini assoluti o superiore al 10% in presenza di LVEF <50%, il trastuzumab deve essere interrotto per 3 settimane.^[116]

4.10 La terapia per il paziente che sviluppa cardiotossicità

Il trattamento della cardiotossicità da trastuzumab non è differente dal trattamento dello scompenso cardiaco ed è indicato nelle linee guida sullo scompenso cardiaco.^[132]

La dose target dei farmaci dello scompenso può essere così ottenuta (Tabella 4.3) aumentando la dose ogni 1-2 settimane e monitorando la funzione renale e gli elettroliti ogni due settimane.^[133] La terapia con diuretici può essere iniziata quando è alterato lo stato volêmico, ad es. in pazienti con evidenza clinica di ritenzione idrica.

Se il paziente supera l'evento cardiaco, si può riprendere la terapia con Trastuzumab? E se sì, dopo quanto tempo? Dopo la titolazione della dose, la LVEF può essere rimisurata e, se ritorna al valore di base, la terapia per lo scompenso cardiaco può essere continuata e il trastuzumab risomministrato.

In molti pazienti la LVEF ritorna al valore di base entro 1-2 mesi. Nei casi di LVEF persistentemente bassa o in pazienti sintomatici, possono essere somministrati inibitori dell'aldosterone, antagonisti della angiotensina II e digossina. Se la LVEF ritorna al valore normale, può essere risomministrato il trastuzumab. Se la LVEF resta bassa, la decisione di riprendere il trattamento è individuale e si basa sulle condizioni cliniche e la prognosi.

Se il paziente in trattamento con trastuzumab presenta una seconda volta riduzione della LVEF mentre è in terapia per scompenso cardiaco, è raccomandata l'interruzione definitiva del trastuzumab.

Nel carcinoma mammario metastatico il trattamento con trastuzumab ha potenzialità immediate di prolungamento della sopravvivenza; tuttavia i benefici del trattamento possono essere compromessi dal rischio di disfunzione cardiaca, per cui è necessaria una valutazione combinata di cardiologi ed oncologi del bilancio tra rischi e benefici. In accordo con Carver,^[119] nella paziente con carcinoma mammario metastatico può essere consentita una maggiore aggressività, per cui le pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra "asintomatica" possono continuare a ricevere trastuzumab fino a quando la loro LVEF diminuisce >20% rispetto al basale fino ad arrivare ad una LVEF <40% oppure fin quando la loro LVEF è inferiore al 30%. In questi casi è indicata la sospensione per almeno un ciclo, l'ottimizzazione della terapia per il trattamento della disfunzione ventricolare sinistra e la risomministrazione del trastuzumab se LVEF > 44%.

Nel paziente sintomatico per scompenso cardiaco o se la LVEF è stabilmente al di sotto del 30%, è indicata l'interruzione definitiva del trattamento con trastuzumab.

4.11 Conclusioni

La percentuale di scompenso cardiaco da trastuzumab clinicamente conclamato è bassa, mentre l'incidenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica è sicuramente più alta. Una volta che il trastuzumab viene sospeso, la terapia standard per scompenso cardiaco è quasi sempre efficace. Gli ACE-inibitori, i bloccanti dell'angiotensina II e i beta-bloccanti possono essere utilizzati nei pazienti con segni precoci di cardi tossicità.

Il bilancio tra un trattamento antitumorale efficace e la prevenzione/riduzione dello sviluppo delle complicanze cardiovascolari è molto difficile, e il rischio di prevenire le complicanze cardiovascolari deve essere valutato alla luce della possibilità che un trattamento oncologico meno aggressivo possa anche essere meno efficace. Uno stretto monitoraggio cardiologico e un trattamento cardiovascolare precoce può essere utile ad evitare l'interruzione del trattamento antineoplastico nei pazienti che effettivamente necessitano del trastuzumab ai fini di un prolungamento della sopravvivenza. Per questo sono in corso di sviluppo metodiche per l'identificazione precoce degli effetti cardiotossici da farmaci antineoplastici. Questo deve essere tenuto in considerazione quando si individua un approccio cardioprotettivo che non deve assolutamente ridurre l'efficacia della terapia oncologica. I modelli animali ortotopici con cancro mammario utilizzati nel nostro laboratorio di cardio-oncologia sperimentale sono particolarmente utili. Il ruolo prognostico dell'ecocardiografia TDI/2D-Speckle tracking, il dosaggio della TnT e del BNP sono aree promettenti di ricerca, come lo è anche quella che riguarda gli inibitori di ErbB2 meno cardiotossici.

Bisogna considerare che i trials di follow-up con trastuzumab sono ancora relativamente brevi,

mentre lo scompenso cardiaco è una sindrome progressiva e possono passare molti anni, anche decenni, dal danno iniziale allo sviluppo di una sindrome clinica di scompenso cardiaco; inoltre bisogna sempre tenere in considerazione la possibilità di una cardiotossicità tardiva dovuta al precedente trattamento con antracicline. Vi può essere una diversa selezione, management e follow-up, nel mondo reale, fuori dai trials. Noi raccomandiamo di valutare i rischi e i benefici su base individuale. Pensiamo che l'ottimale trattamento delle pazienti affette da cancro mammario ErbB2+ e cardiomiopatia da trastuzumab richieda la stretta cooperazione tra oncologi e cardiologi. Prima di iniziare il trastuzumab, i cardiologi dovrebbero valutare la LVEF del paziente oncologico, le condizioni cardiovascolari e i fattori di rischio e riferire ogni anomalia agli oncologi: la decisione finale deve essere presa da un team cardio-oncologico sulla base della valutazione oncologica e cardiologica.^[123]

Bibliografia

- Lewis GD, Figari I, Frenly B, et al. Differential responses of human tumor cell lines to anti-p185HER2 monoclonal antibodies. *Cancer Immunol Immunother* 1993;37:255-263.
- Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5838-5847.
- Lazar GA, Dang W, Karki S, et al. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:4005-4010.
- Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F, et al. Trastuzumab based treatment of HER-2 positive breast cancer: an antibody dependent cellular cytotoxicity mechanisms? *Br J Cancer* 2006;94:259-267.
- Banna GL, Aversa SM, Crivellari G. Administration of anti-Her2 antibody after non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;94:1550-1552.
- Gennari R, Menard S, Fagnoni F, et al. Pilot study of the mechanism of action of pre-operative breast tumor over-expressing Her2. *Clin Canc Res* 2004;10:5650-5655.
- Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, et al. Trastuzumab (Herceptin) a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody inhibits basal and activated her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res* 2001;61:4744-4749.
- Xia W, Liu L-H, Ho P, Spector NL. Truncated ErbB2 receptor (p95-ErbB2) is regulated by heregulin through heterodimer formation with Erb3 yet remains sensitive to the dual EGFR-ErbB2 kinase inhibitor. *GW 57: 2016. Oncogene* 2004;23:646-653.
- Anido J, Scaltriti M, Bech Serra JJ, et al. Biosynthesis of tumorigenic HER2 C-terminal fragments by alternative initiation of translation. *EMBO J* 2006;25:3234-3244.
- Neve RM, Holbro T, Hynes NE, et al. Distinct roles for phosphoinositide 3-kinase, mitogen-activated protein kinase and p38 MAPK mediating cell cycle progression of breast cancer cells. *Oncogene* 2002;21:4567-4576.
- Yakes FM, Chinratanalab W, Ritter CA, et al. Herceptin induced inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase and Akt is required for antibody-mediated effects on p27 cyclin D1 and antitumor action. *Cancer Res* 2006;66:1640-1647.
- Izumi Y, Xu L, Di Tomasco E, et al. Tumor biology: Herceptin acts as an antiangiogenic cocktail. *Nature* 2002;416: 279-280.
- Pietras RJ, Fendly BM, Chazin VR, et al. Antibody to HER2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene* 1994;9:1829-1838.
- Pietras RJ, Pegram MD, Finn RS, et al. Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to Her2 receptor and DNA-reactive drugs. *Oncogene* 1998;17:2235-2249.
- Pietras RJ, Poen JC, Gallardo D, et al. Monoclonal antibody to Her2/neu receptor modulates repair of radiation induced DNA damage and enhances radiosensitivity of breast cancer cells overexpressing this oncogene. *Cancer Res* 1999;59:1347-1355.
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-2644.
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-726.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemo-

- therapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
19. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274.
 20. Gasparini G, Gion M, Mariani L, et al. Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:355-365.
 21. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011;29:264-271.
 22. Schaller G, Bangemann N, Weber J, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J Clin Oncol* 2007;25:3246-3250.
 23. Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, et al. A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 00 Trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:509-514.
 24. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853-3858.
 25. Valero V, Forbes J, Pegram MD, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol* 2011; 29:149-156.
 26. Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F, et al. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:976-983.
 27. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786-2792.
 28. Wolff AC, Wang M, Hailun L, et al. Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel with and without trastuzumab in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E3198. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:111-120.
 29. Martin M, Sanchez-Rovira P, Munoz M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide and trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: efficacy and cardiac safety from GEICAM/2004-05 study. *Ann Oncol* 2011;22:2591-2596.
 30. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-5537.
 31. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672.
 32. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283.
 33. Romond E, Perez E, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
 34. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-820.
 35. Sledge GW, Thor A, Kahanic SP, Zander PJ, et al. Adjuvant trastuzumab: long-term results of E2198. *Breast Cancer Res and Treat* 2006;100 (Suppl 1): abstract 2075.
 36. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36.
 37. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:236-244.
 38. Goldhirsch A, Piccart-Gebhart MJ, Procter M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. *Cancer Res* 2012;72 (24 Suppl):103s-55-2.
 39. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011;29:3366-3373.
 40. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5685-5692.
 41. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:741-748.
 42. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676-3685.

43. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007;13:228-233.
44. Ewer M, Suman VJ, Buzdar A, et al. ACOSOG Z1041 (Alliance): Cardiac events (CE) among those receiving neoadjuvant anthracyclines (A) and taxanes with trastuzumab (T) for HER2+ breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(15S): abstract 526.
45. Gianni L, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative color. *Lancet* 2010;375:377-384.
46. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28:2024-2031.
47. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. NeoALTTO Study Team. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:633-640.
48. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol* 2012;30:1989-1995.
49. Holmes FA, Nagarwala YM, Espina VA, et al. Correlation of molecular effects and pathologic complete response to preoperative lapatinib and trastuzumab, separately and combined prior to neoadjuvant breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29(15S): abstract 506.
50. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32.
51. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of Her2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
52. Remillard S, Rebhun LI, Howie GS, et al. Antimitotic activity of the potent tumor inhibitor maytansine. *Science* 1975;189:1002-1005.
53. Lambert JM. Drug-conjugated monoclonal antibodies for the treatment of cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:543-549.
54. Wu AM, Senter PD. Arming antibodies: Prospects and challenges for immunoconjugates. *Nat Biotechnol* 2005;23:1137-1146.
55. Chari RV, Martell BA, Gross JL, et al. Immunoconjugates containing novel maytansinoids: Promising anticancer drugs. *Cancer Res* 1992;52:127-131.
56. Austin CD, De Mazziere AM, Pisacane PI, et al. Endocytosis and sorting of ErbB2 and the site of action of cancer therapeutic trastuzumab and geldanamycin. *Mol Biol Cell* 2004;15:5268-5282.
57. Erickson HK, Park PU, Widdison WC, et al. Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing. *Cancer Res* 2006;66:4426-4433.
58. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008;68:9280-9290.
59. Junttila TT, Li G, Parsons K, et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib in sensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:347-356.
60. Krop IE, Beeram M, Modi S, et al. Phase I study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2698-2704.
61. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, et al. A phase II study of trastuzumabemtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2012;30:3234-3241.
62. Burris HA III, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:398-405.
63. Perez EA, Dirix L, Kocsis J, et al. Efficacy and safety of trastuzumab-DM1 vs trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer patients with no prior chemotherapy for metastatic disease: preliminary results of a randomized, multicenter, open-label phase 2 study (TDM4450G). *Ann Oncol* 2010;21(Suppl8):LBA3.
64. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab plus docetaxel (H+T) in previously-untreated HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): primary results of a randomized, multicenter, open-label phase II study (TDM4450G/B021976) *Eur J Cancer* 2011;47: abstract 5001.
65. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791.
66. Scheuer W, Friess T, Burtscher H et al. Strongly enhanced anti-tumour activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on Her2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res* 2009;69:9330-9336.
67. Adams CW, Allison DE, Flagella K, et al. Humanization of a recombinant monoclonal antibody to produce a therapeutic HER dimerization inhibitor, pertuzumab. *Cancer Immunol Immunother* 2006;55:717-727.
68. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127-137.
69. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell* 2004;5:317-328.

70. Friedländer E, Barok M, Szöllosi J, et al. ErbB-directed immunotherapy: antibodies in current practice and promising new agents. *ImmunolLett* 2008;116:126–140.
71. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, et al. Strongly enhanced anti-tumour activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on Her2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res* 2009;69:9330–9336.
72. Baselga J, Swain SM: Novel anticancer targets: Revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer* 2009;9:463–475.
73. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, et al. Inhibitory Fc receptors modulates in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000;6:443–446.
74. Park S, Jiang Z, Mortenson ED, et al: The therapeutic effect of anti-Her2/neu antibody depends on both innate and adaptive immunity. *Cancer cell* 2010;18:160–170.
75. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109–119.
76. Swain SM, Ewer MS, Cortés J, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Oncologist* 2013;18:257–64.
77. Cortés J, Baselga J, Im Y, et al. Quality of life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(15S): abstract 598.
78. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2001;1:85–94.
79. Xia W, Mullin RJ, Keith BR et al. Anti-tumor activity of GW572016: a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erbB2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways. *Oncogene* 2002;21:6255–6263.
80. Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res* 2006;66:1630–1639.
81. Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–2743.
82. Johnston S, Pippin J Jr, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5538–5546.
83. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2585–2592.
84. Gelmon KA, Boyle F, Kaufman B, et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. *J Clin Oncol* 2012;30(18S):LBA671.
85. Xia W, Liu LH, Ho P, et al. Truncated ErbB2 receptor (p95ErbB2) is regulated by heregulin through heterodimer formation with ErbB3 yet remains sensitive to the dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor GW572016. *Oncogene* 2004;23:646–653.
86. Untch M, Loibl S, Eidtmann H, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:134–144.
87. Lapatinib Clinical Trial Update. <http://us.gsk.com/htn/media-news/pressrelease/2011/2011-pressrelease-614856.html>. 2011
88. Lin NU, Winer EP, Wheatley D, et al. A phase II study of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker, in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer progressing after trastuzumab. *Breast Cancer Treat* 2012;133:1057–1065.
89. Schuler M, Awada A, Harter P, et al. A phase II trial to assess efficacy and safety of afatinib in extensively pretreated patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:1149–1159.
90. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:528–538.
91. Yang JC, Shih JY, Su WC, et al. Afatinib in pts with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:539–548.
92. Yang JC, Schuler MH, Yamamoto N et al. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 2012; 30(15S):LBA7500.
93. Rabindran SK, Discafani CM, Rosfjord EC, et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Res* 2004;64:3958–3965.
94. Burstein HJ, Dirix YS, Jiang Z, et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1301–1307.
95. De Azambuja E, Bedard PL, Suter T, et al. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? *Target Oncol* 2009;4:77–88.
96. Lenihan D, Suter T, Brammer M, et al. Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with pertuzumab. *Ann Oncol* 2012;23:791–800.
97. Fedele F, Riccio G, Coppola C, et al. Comparison of cardiotoxic effects of different ErbB2 inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:511–21.
98. Ewer M, Lippman S. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900–2902.

99. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7820–7826.
100. 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;24:4107–4115.
101. Hudis CA. Trastuzumab: mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357:39–51.
102. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7:332–344.
103. Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med* 2002;8:459–465.
104. Perik PJ, de Vries EG, Gietema JA, et al. Serum HER2 levels are increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:173–177.
105. De Keulenaer GW, Doggen K, Lemmens K. The vulnerability of the heart as apluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy. *Circ Res* 2010;106:35–46.
106. Gabrielson K, Bedja D, Pin S, et al. Heat shock protein 90 and ErbB2 in the cardiac response to doxorubicin injury. *Cancer Res* 2007;67:1436–1441.
107. Ewer MS, Ewer SM. Troponin I provides insight into cardiotoxicity and the anthracycline–trastuzumab interaction. *J Clin Oncol* 2010;28:3901–3904.
108. Sawyer DB, Zuppinger C, Miller TA, et al. Modulation of anthracycline-induced myofibrillar disarray in rat ventricular myocytes by neuregulin-1beta and anti-erbB2: potential mechanism for trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2002;105:1551–1554.
109. Timolati F, Ott D, Pentassuglia L, et al. Neuregulin-1 beta attenuates doxorubicin-induced alterations of excitation–contraction coupling and reduces oxidative stress in adult rat cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41:845–854.
110. de Korte MA, de Vries EG, Lub-de Hooge MN, et al. 111Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: a clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Eur J Cancer* 2007;43:2046–2051.
111. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215–1221.
112. Verma S, Dent S, Chow BJ, et al. Metastatic breast cancer: the role of pegylated liposomal doxorubicin after conventional anthracyclines. *Cancer Treat Rev* 2008;34:391–406.
113. Rayson D, Richel D, Chia S, et al. Anthracycline–trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer: current experience and future strategies. *Ann Oncol* 2008;19:1530–1539.
114. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1–10.
115. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:564–575.
116. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the Herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3859–3865.
117. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:3416–3421.
118. Harbeck N, Ewer MS, De Laurentis M, et al. Cardiovascular complications of conventional and targeted adjuvant breast cancer therapy. *Ann Oncol* 2011;22:1250–1258.
119. Carver JR. Management of trastuzumab-related cardiac dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:130–139.
120. Kutteh LA, Hobday T, Jaffe A, et al. North Central Cancer Treatment Group. A correlative study of cardiac biomarkers and left ventricular ejection fraction (LVEF) from N9831, a phase III randomized trial of chemotherapy and trastuzumab as adjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(18S):abstract 579.
121. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910–3916.
122. Fox KF. The evaluation of left ventricular function for patients being considered for, or receiving Trastuzumab (Herceptin) therapy. *Br J Cancer* 2006;95:1454.
123. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009;100:684–692.
124. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3422–3428.
125. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol* 2008;26:1201–1203.
126. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2010;28:3429–436.
127. Jassal DS, Han SY, Hans C, et al. Utility of tissue Doppler and strain rate imaging in the early detection of trastuzumab and anthracycline mediated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:418–424.
128. 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;57:2263–2270.
129. Hare JL, Brown JK, Leano R, et al. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J* 2009;158:294–301.
 130. Ho E, Brown A, Barrett P, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart* 2010;96:701–707.
 131. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107:1375–1380.
 132. Heart Failure Society of America. Management of asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 2006;12:e26–e28.
 133. Mackey JR, Clemons M, Cote MA, et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol* 2008;15:24–35.

5. Cardiotoxicità da farmaci antiangiogenici

Carla Cavaliere¹, Carmine D'Aniello², Alessia Vatrano³, Francesca Macera⁴,
Luigi Tarantini⁵, Sergio Bracarda⁶

¹Istituto Nazionale Tumori INT Fondazione Pascale, Napoli; Oncologia Medica

²A.O.U. Federico II, Napoli; Oncologia Medica

³A.O. Pugliese Ciaccio, Catanzaro; Dipartimento Oncoematologico

⁴Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Milano; U.O. Cardiologia 2 Insufficienza cardiaca e Trapianto

⁵Azienda ULSS numero 1 - Ospedale San Martino, Belluno; Divisione di Cardiologia

⁶Azienda USL 8, Arezzo; U.O.C. Oncologia Medica

5.1 Farmaci antiangiogenetici: meccanismi d'azione ed indicazioni terapeutiche

Una delle strategie più intriganti nell'ambito delle *target therapies* è quella "anti-angiogenica", diretta a contrastare lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni necessari alla creazione del microambiente indispensabile alla crescita e diffusione del tumore (Figura 5.1).^[1-4]

La regolazione dell'angiogenesi deriva da un bilanciamento tra peptidi che inducono la vascolarizzazione (fattori pro-angiogenici: VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor, FGF = Fibroblast Growth Factor, Angiopoietine, etc) e fattori endogeni che la inibiscono (Angiostatina,

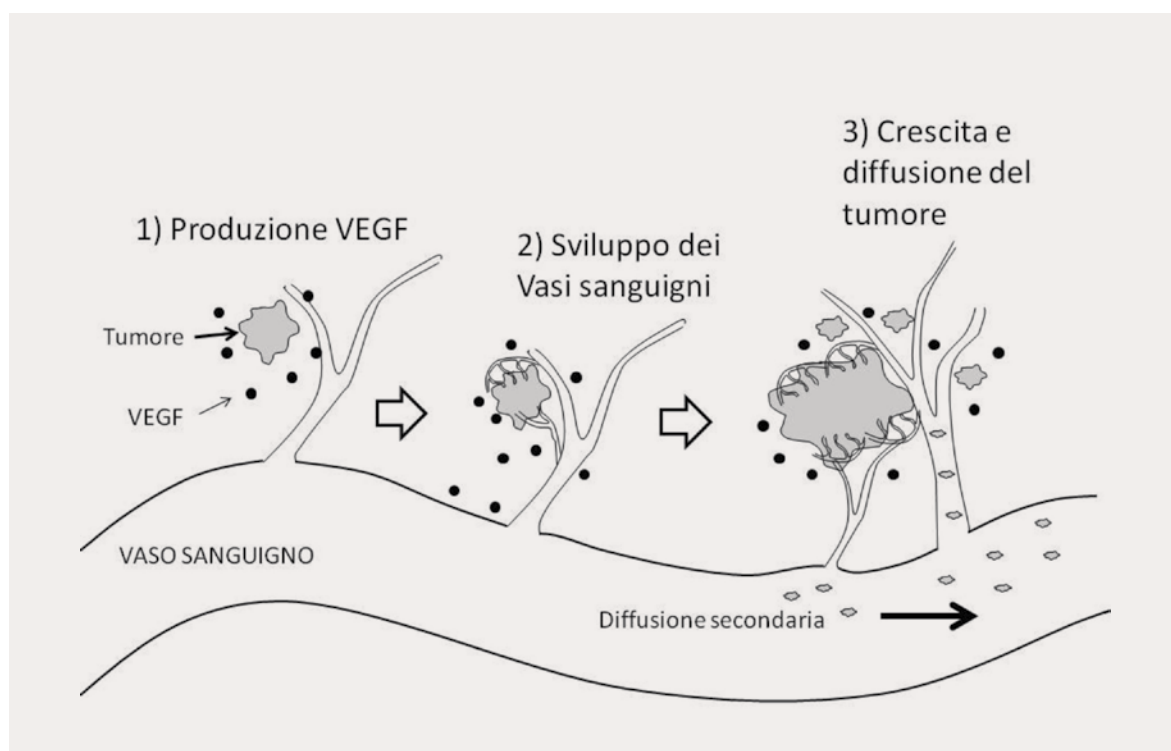


Figura 5.1 Angiogenesi tumore-associata. Per il proprio accrescimento le neoplasie hanno bisogno di una congrua vascolarizzazione. Quando la massa tumorale raggiunge un livello critico (circa 2 mm di diametro) l'ambiente ipossico che si sviluppa rappresenta un potente stimolo alla produzione del VEGF che, agendo sulle cellule endoteliali dei vasi sanguigni circostanti, ne aumenta la permeabilità ed induce la produzione di nuovi vasi. Migliora così l'irrorazione vascolare del tumore che in questo modo può espandersi ed avere nuove vie per la disseminazione a distanza.

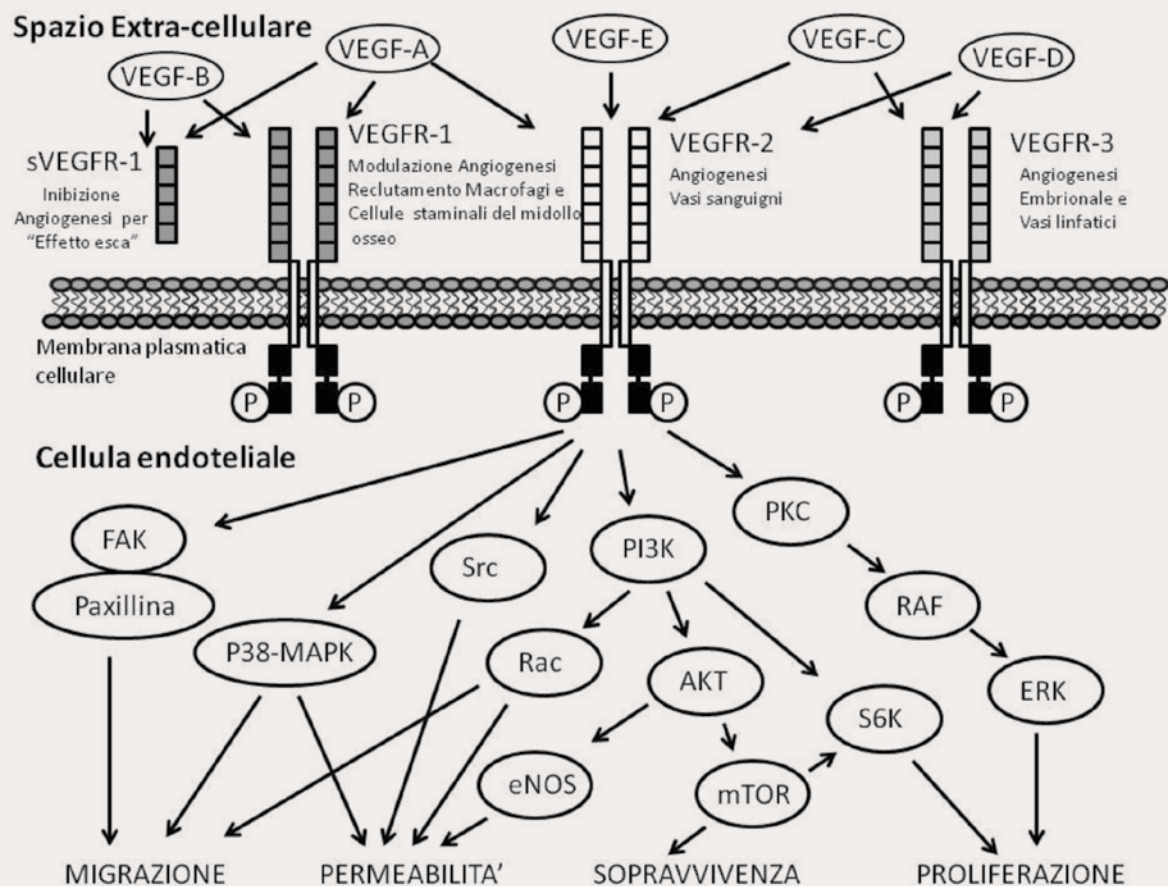


Figura 5.2 Le vie del segnale VEGF/VEGFR e le relative funzioni biologiche principali. Il VEGF è una famiglia di ligandi omologhi che si complessa ad uno dei tre recettori strutturalmente simili e tutti dotati di attività tirosinchinasi: VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. Il segnale principale per l'attivazione dell'angiogenesi è rappresentata dal legame VEGF-A/VEGFR-2. Il recettore VEGF-3 è coinvolto soprattutto nell'angiogenesi embrionale ed in quella dei vasi linfatici. Il recettore VEGF-1 è coinvolto soprattutto nel reclutamento/attivazione dei monociti (e fibroblasti) e svolge un ruolo nelle cellule staminali emopoietiche. Il VEGF-1 viene prodotto anche in forma solubile inattiva e controlla la spinta angiogenetica sequestrando il VEGF-A e legandosi al VEGFR-2 impedendo in tal modo l'innesco dell'attività tirosinchinasi.

Endostatina, Trombospondina, etc).^[4] Il sistema collegato a VEGF, stimolato dall'ipossia, svolge un ruolo critico durante l'angiogenesi ed è rappresentato da una famiglia di molecole omologhe (Figura 5.2) che agiscono da ligandi per recettori specifici (VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3) associati a tirosinchinasi, presenti sulle cellule endoteliali dei vasi sanguigni e linfatici.^[5] Il legame di VEGF al dominio extracellulare del suo recettore (VEGFR-R) ne determina il cambiamento conformazionale e la conseguente fosforilazione/attivazione della funzione catalitica intracellulare tirosin-kinasica. Si trasduce così il segnale all'interno della cellula che, amplificato dall'attivazione delle vie di trasduzione intracellulari, determina un aumento della permeabilità vascolare e la generazione di nuovi vasi mediante una maggior sopravvivenza, migrazione e proliferazione delle cellule endoteliali (la massa tumorale per crescere a più di 2 mm ha bisogno di nuovi vasi e numerosi tumori iperesprimono VEGF).

Il fatto che nell'organismo adulto sano il sistema VEGF/VEGFR abbia un ruolo fisiologico limitato, essendo coinvolto principalmente nell'infiammazione, nella guarigione delle ferite e nel ciclo riproduttivo della donna, lo identifica come potenziale bersaglio terapeutico della terapia oncologica. I farmaci anti-VEGF, bloccando l'azione del VEGF e del suo recettore, ostacolano lo

sviluppo dei vasi sanguigni con un conseguente arresto della crescita e possibile regressione delle neoplasie.

Esistono fondamentalmente due classi di questi farmaci: anticorpi monoclonali (somministrati per via endovenosa), che bloccano sul versante extracellulare il VEGF o il VEGFR, e piccole molecole, che legandosi alla porzione intracellulare del VEGFR ne determinano il blocco dell'attività tirosinchinasica. Attualmente, i farmaci anti-VEGF approvati dall'FDA sono l'anticorpo monoclonale bevacizumab e quattro farmaci inibitori delle tirosinchinasi: sunitinib, sorafenib, pazopanib e axitinib.

5.2 Meccanismi fisiopatologici della cardiotoxicità – Aspetti generali

VEGF è espresso, oltre che su cellule tumorali, anche in organi e tessuti sani dell'individuo adulto ove in condizioni fisiologiche svolge un ruolo di regolazione e mantenimento dell'omeostasi. I ruoli svolti dal sistema VEGF/VEGFR nel sistema cardiovascolare non sono del tutto chiariti; alcune informazioni ci vengono tuttavia da studi su modelli animali e da eventi avversi osservati nella popolazione trattata.

Cardiomiociti

Alcune tirosinchinasi associate alla via di VEGF sembrano ricoprire un ruolo nella risposta delle cellule miocardiche allo stress energetico, come nel caso del sovraccarico pressorio. La sede principale di tali risposte è rappresentata dal reticolo endoplasmatico. L'inibizione di queste risposte, pur non potendo verosimilmente attivare di per sé la cascata apoptotica cellulare, può aumentare la vulnerabilità del miocardio in condizioni particolari, come ad esempio durante i picchi ipertensivi che talvolta complicano la terapia con farmaci antiangiogenetici.^[6] VEGF promuove, inoltre, la neoangiogenesi nel miocardio esposto a ischemia cronica, favorendo la formazione di circoli coronarici collaterali.

Endotelio vascolare

Il recettore per VEGF, espresso sulla membrana endoteliale, è implicato nella produzione di agenti vasodilatatori (ossido nitrico e prostaglandine), nella regolazione della permeabilità endoteliale e nella sopravvivenza, migrazione e proliferazione delle cellule stesse. Svolge quindi un ruolo centrale nel regolare l'angiogenesi dei processi di riparazione delle ferite, nell'omeostasi tra endotelio e piastrine e nell'equilibrare il tono vascolare. Dal blocco di questi sistemi regolatori derivano molti degli eventi avversi cardiovascolari legati alla terapia con antiangiogenetici (Figura 5.3).^[7] Il blocco della via del VEGF, sia che avvenga per antagonismo diretto (bevacizumab), sia che derivi dall'inibizione intracellulare delle tirosinchinasi (sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib) può dunque alterare gli equilibri di membrana endoteliale a livello vascolare e, a livello miocardico, ridurre le capacità di risposta e adattamento allo stress energetico.

La tossicità dovuta al blocco di un sistema di chinasi comune a tessuto tumorale (dove induce proliferazione) e a tessuto sano (dove regola l'omeostasi), viene definita come "tossicità on-target". In linea teorica, si potrebbero delineare alcune strategie per limitare questo tipo di tossicità: ad esempio, un rilascio mirato del farmaco nel tessuto neoplastico potrebbe ridurre le concentrazioni nel tessuto sano; in alternativa, si potrebbe ipotizzarne un'associazione con molecole in grado di limitare l'attivazione delle vie apoptotiche nel tessuto sano, senza ridurre l'efficacia del farmaco nel tessuto tumorale.⁸ (Fernandez A). Gli inibitori delle tirosinchinasi legate alla via VEGF/VEGFR svolgono la loro azione attraverso l'inibizione del sito di legame per l'ATP; una struttura altamente conservata tra le diverse tirosinchinasi appartenenti a vie cellulari differenti. La scarsa selettività di inibizione di queste molecole (si stima ad esempio che sunitinib inibisca almeno 50 chinasi diverse), rende ragione della cosiddetta "tossicità off-target", legata cioè al blocco nel tessuto sano di sistemi tirosinchinasici diversi da quelli del VEGF/VEGFR, obiettivo specifico del farmaco.

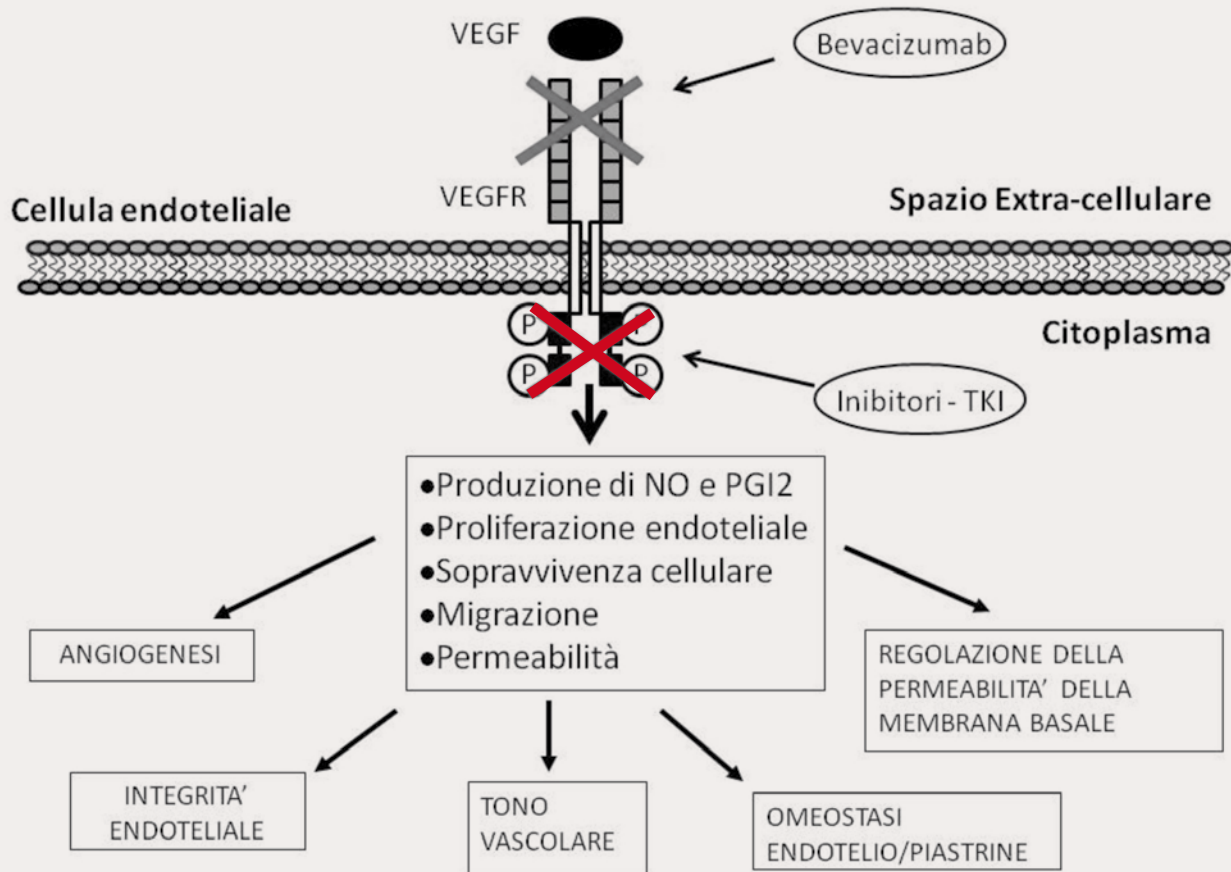


Figura 5.3 Effetti del blocco del fattore di crescita vascolare (VEGF) con il proprio recettore (VEGFR) sull'omeostasi cardio-vascolare

5.3 Sunitinib

Il sunitinib è una piccola molecola che agisce come inibitore di molteplici recettori tirosinichinasi coinvolti nella crescita, nella neoangiogenesi e nella progressione metastatica tumorale. I recettori inibiti da sunitinib sono: i recettori del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGFR α e PDGFR β), i recettori del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), il recettore del fattore della cellula staminale (KIT), del recettore tirosinichinasi FLT3 (Fms-like tyrosine kinase 3), il recettore CSF-1R (colony stimulating factor 1 receptor) e il recettore del fattore neutrofilico di derivazione gliale (RET).

Attualmente il sunitinib è registrato^[9] per il trattamento di:

- Tumore stromale del tratto gastrointestinale (GIST) non operabile e/o metastatico negli adulti dopo fallimento di un trattamento con imatinib dovuti a resistenza o intolleranza, alla dose di 50 mg da assumere per via orale una volta al giorno, per 4 settimane consecutive seguite da 2 di pausa (schema 4/2).
- Carcinoma renale avanzato/metastatico (MMRCC) negli adulti, alla dose di 50 mg da assumere per via orale una volta al giorno, per 4 settimane consecutive, seguite da 2 settimane di riposo (schema 4/2).
- Tumori neuroendocrini pancreatici ben differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti, alla dose di 37,5 mg da assumere per via orale una volta al giorno, senza un periodo di riposo programmato.

Il farmaco è generalmente ben tollerato con effetti collaterali principali a carico dell'apparato gastroenterico (diarrea e stomatite/stomatite aftosa), disfunzioni tiroidee (ipotiroidismo), astenia, alterazioni del sistema emolinfopoietico (neutropenia, anemia, piastrinopenia) e della cute (ingiallimento/alterazione del colore della cute/disturbi della pigmentazione, eritrodistsia palmo-plantare), raramente di grado 3 o 4 e facilmente gestibili con comuni medicamenti di supporto.^[9]

Negli ultimi anni stanno emergendo sempre nuovi più dati, sebbene la maggior parte derivanti da studi osservazionali, sulla potenziale cardiotoxicità del farmaco intesa sia come azione diretta del sunitinib sul cardiomiocita sia come risultato di alterazioni sistemiche che aggravano una patologia cardiaca di base o che innescano una serie di eventi che hanno come bersaglio ultimo il cuore (ipertensione, ipotiroidismo, tromboembolismo).

5.3.1 Ipertensione

L'ipertensione correlata al trattamento con sunitinib rappresenta uno degli effetti collaterali principali legati all'assunzione del farmaco e di per sé è un fattore di rischio noto per lo sviluppo di patologia cardio-vascolare.

Nello studio registrativo del sunitinib per il trattamento del carcinoma del mMRCC^[1] ed anche in un più recente aggiornamento dei risultati di tale studio,^[2] l'incidenza di ipertensione trattamento-correlata, in pazienti non precedentemente trattati, è stata del 30% nel braccio con sunitinib *versus* il 6% nel braccio con interferone alfa (IFN). In nessuno di questi pazienti il sunitinib è stato interrotto in modo permanente; il suo dosaggio è stato ridotto o la sua somministrazione temporaneamente sospesa in circa il 2.7% dei pazienti. Ipertensione di grado 3 e 4, intesa come sistolica ≥ 200 mmHg o diastolica ≥ 110 mmHg si è riscontrata nel 12% dei pazienti trattati con sunitinib e nel 6% in quelli con IFN, sebbene nei risultati dell'Expanded Access Program (totale pazienti trattati: 4564) l'incidenza di ipertensione sia stata inferiore: 16% di grado 1 e 2 e solo 5% di grado 3 e 4^[2]. Nello studio di fase III in pazienti affetti da GIST, imatinib-resistenti, 320 pazienti sono stati arruolati nel ricevere sunitinib (50 mg/die, 4 weeks on/2 weeks off) o placebo, l'incidenza di ipertensione di grado 1, 2 o 3, è stata più alta nel braccio con sunitinib (8% vs 4% e 4% vs 0%)^[4], mentre non è stato registrato nessun caso di ipertensione di grado 4. Nello studio di fase 3 sul pNET, l'ipertensione correlata al trattamento è stata segnalata nel 23% dei pazienti che hanno assunto sunitinib rispetto al 4% dei pazienti nel gruppo del placebo. Episodi di ipertensione grave si sono verificati nel 10% dei pazienti trattati con sunitinib e nel 3% di quelli trattati con placebo.^[17]

In una recente metanalisi,^[10] in cui sono stati valutati circa 4609 pazienti affetti da tumore da mMRCC, GIST e altri tumori solidi trattati con sunitinib, è emerso che l'incidenza globale di tutti i gradi di ipertensione è stata del 21,6%, con percentuali comprese tra 8,6% e 29,6%; la più alta incidenza di ipertensione è stata osservata nel mMRCC, la più bassa nei tumori uroteliali. L'ipertensione di grado 3-4 si è verificata tra il 2,4% e 14,8% dei casi, con l'incidenza più elevata nei pazienti affetti da mMRCC pretrattati con bevacizumab,^[5] e la più bassa in pazienti affetti da carcinoma gastrico.^[11] Per quanto riguarda la schedula di somministrazione si è osservato che in pazienti affetti da mMRCC l'incidenza di ipertensione di tutti i gradi è stata del 16.9% con la schedula intermittente (50 mg/die per 4 settimane seguite da 2 settimane di pausa) rispetto al 27,1% con quella continuativa (37,5 mg/die senza interruzione), con una differenza statisticamente significativa e un rischio relativo di 1.60. Sunitinib aumenta il rischio di sviluppare ipertensione rispetto al braccio di controllo (placebo per il GIST, interferone per mMRCC) negli studi randomizzati inclusi in questa metanalisi. Nel GIST il rischio relativo è stato di 1,42, non statisticamente significativo, mentre nel mMRCC è stato di 8,20, statisticamente significativo. Il rischio relativo (RR) globale per i pazienti in trattamento con sunitinib *versus* controlli, per quanto riguarda tutti i gradi di ipertensione, è stato del 3,44, mentre il rischio relativo (RR) per alti gradi è stato del 22,72. Dai dati pubblicati in questa metanalisi quindi sembrerebbe che il sunitinib si associ anche ad un aumentato rischio di disfunzione renale, che di per sé rappresenta un ulteriore fattore di rischio di sviluppo di ipertensione. L'incidenza di aumento della creatinina (tutti i gradi) è stato del 65,6% tra i pazienti affetti da MRCC^[2] e del 12,4% in quelli affetti da GIST.^[4]

Dal confronto con altri farmaci antiangiogenetici usati in pazienti affetti da MRCC (bevacizumab e sorafenib) emerge che l'incidenza di ipertensione di tutti i gradi è sostanzialmente sovrapponibile, infatti l'incidenza in pazienti trattati con bevacizumab è del 25,4%^[12], in quelli trattati con sorafenib è del 22,5%.^[13]

Il meccanismo che sottende allo sviluppo dell'ipertensione non è stato completamente elucidato. Indubbiamente sono coinvolte le differenti vie di segnale innescate dal VEGF, inibite dall'utilizzo dei farmaci antiangiogenetici. La riduzione della densità micro-vascolare, la disfunzione endoteliale, la riduzione della sintesi del NO e l'aumento dello stress ossidativo sembrerebbero essere i principali meccanismi fisiopatologici coinvolti nello sviluppo dell'ipertensione.^[14] Al contrario, non sembrerebbero essere coinvolti, come precedentemente ipotizzato, fattori neuro-ormonali come: sistema renina angiotensina aldosterone, catecolamine, endotelina e urotensina.^[15] Il motivo della maggiore incidenza di ipertensione nei pazienti affetti da MRCC è dovuto probabilmente al riscontro di livelli di VEGF più alti rispetto ad altri tumori solidi, quindi con maggiore evidenza degli effetti avversi legati all'anti VEGF; inoltre, i pazienti affetti da neoplasia renale presentano generalmente una ridotta funzionalità renale di base, sono frequentemente mono-rene e hanno una ridotta eliminazione renale del sunitinib e dei suoi metaboliti e dunque sono esposti ad una maggiore esposizione sistemica del farmaco. Considerando che il VEGF è espresso anche a livello dei podociti renali, nei glomeruli e nelle cellule tubulari, l'azione anti VEGF può favorire lo sviluppo di alterazioni della funzionalità renale.^[16] Nella metanalisi precedentemente riportata, sono stati usati come criteri per definire i gradi di tossicità quelli relativi alla versione 2 e 3 del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, in cui l'ipertensione è considerata tale se c'è un aumento di 20 mmHg della diastolica o una pressione del sangue \geq 150/90 mmHg, pertanto c'è probabilmente una sottostima se consideriamo che per ipertensione generalmente si definisce una pressione \geq 140/90 mmHg.

5.3.2 Disturbi cardiaci

Eventi cardiovascolari, alcuni dei quali fatali, che includono insufficienza cardiaca, cardiomiopatia e patologie del miocardio, sono stati riportati negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing.

Nello studio di fase III di registrazione del sunitinib nel carcinoma del rene metastatico (MMRCC)^{[1][2]} si è registrata una riduzione della LVEF del 20% dal baseline e al di sotto del limite inferiore del normale (grado 1,2) nel 10% dei pazienti trattati con sunitinib *versus* il 3% nel braccio con IFN, con una percentuale di eventi di grado 3 (riduzione della LVEF \leq 20% dal baseline e/o FE al basale $<$ 40%) nel 2% nel braccio con sunitinib. Non si sono registrati eventi di grado 4 (FE a riposo $<$ 20%) di riduzione LVEF. Queste riduzioni della LVEF non sembrano, comunque, essere progressive e spesso sono migliorate con il proseguimento del trattamento. A due pazienti ($<$ 1%) trattati con sunitinib è stata diagnosticata un'insufficienza cardiaca congestizia. La funzione cardiaca è tornata nella norma in seguito a riduzione di dose e/o sospensione temporanea o permanente del trattamento, dopo adeguata terapia medica.

In una recente metanalisi^[18] condotta in pazienti affetti da GIST e mMRCC trattati con sunitinib si è registrata una percentuale variabile tra il 4 e l'11% di LVD (Left-Ventricular Disease)^[19]. Una valutazione retrospettiva su pazienti affetti da GIST imatinib-refrattari, ha registrato una percentuale dell'8% di sviluppo di insufficienza cardiaca con classe NYHA III e IV.^[20] Il tempo allo sviluppo dell'insufficienza cardiaca è stato variabile tra i 22 giorni e le 27 settimane. Nei pazienti con GIST gli episodi di "insufficienza cardiaca", "insufficienza cardiaca congestizia" o "insufficienza ventricolare sinistra" correlati al trattamento sono stati segnalati nello 0,7% dei pazienti trattati con sunitinib e nell'1% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio pivotal di fase 3 sul GIST (n=312), le reazioni cardiache fatali correlate al trattamento si sono verificate nell'1% dei pazienti di entrambi i bracci dello studio (braccio sunitinib e placebo).^[4,21] Nello studio di fase 3 sul pNET un paziente (1%) che aveva assunto sunitinib ha avuto una insufficienza cardiaca fatale correlata al trattamento.

Per quanto riguarda le terapie target usate nel MRCC, sunitinib è il farmaco più frequentemente associato a eventi cardiovascolari. Sebbene questi eventi siano poco comuni, essi possono richie-

dere trattamenti salvavita. Pochi studi hanno esaminato in maniera prospettica la cardiotossicità da inibitori di tirosinchinasi (TKI) con definiti endpoints cardiaci. Generalmente gli anti-VEGF dovrebbero essere usati con cautela soprattutto in quei pazienti con malattia cardiovascolare clinicamente significativa o pre-esistente insufficienza cardiaca. Quando viene diagnosticata un'insufficienza cardiaca la strategia di trattamento non è chiara. Generalmente si ottiene una buona risposta con la terapia medica standard, ma in ogni caso non si sa se il miglioramento sia dovuto al management dell'insufficienza cardiaca o alla sospensione del farmaco.^[4]

Interessante, è uno dei pochi studi osservazionali presenti in letteratura,^[4] che ha valutato la tossicità cardiaca del sunitinib e del sorafenib in pazienti con mMRCC procedendo ad una corretta stratificazione iniziale del paziente, ovvero definendone il rischio cardiologico di base (attraverso storia clinica, valutazione ematochimica, ECG ed Ecocardiogramma) e coinvolgendo nello studio anche pazienti con patologia cardiaca nota di base, cosa che manca nella maggior parte degli studi clinici pubblicati. Inoltre c'è nello studio una chiara definizione di evento cardiaco, inteso come:

1. aumento degli enzimi cardiaci, se normali al baseline,
2. aritmia sintomatica che richiede trattamento,
3. riduzione della Frazione di eiezione del ventricolo sinistro,
4. sviluppo insufficienza cardiaca o sindrome coronarica acuta.

Nella stratificazione iniziale dei pazienti, il 9,3% dei pazienti aveva una storia di cardiomiopatia dilatativa, il 5,8% una storia di infarto, il 7% di pazienti con insufficienza cardiaca di vario grado, il 3,5% disturbi del ritmo e il 3,5% pressione non controllata. Eventi cardiaci si sono verificati nel 33,8% dei pazienti trattati, con incidenza maggiore rispetto a quanto riportato nei vari studi pubblicati, probabilmente da ascrivere ad una maggiore definizione di evento cardiaco, con il 16,2% di eventi cardiaci asintomatici (variazioni degli enzimi cardiaci o modificazioni all'ECG) che non richiedevano trattamento e il 17,6% con sintomi da moderati o gravi. Tutti i pazienti che avevano recuperato dalla tossicità cardiaca sono stati poi considerati eleggibili per riprendere la terapia con TKI. Rimane comunque da definire se il recupero sia da ascrivere alla sospensione o alla terapia cardiologica messa in atto, fatto sta che nei pazienti in cui era stata ripresa la terapia con sunitinib insieme alla terapia medica cardiologica non si sono verificati altri eventi cardiologici clinicamente significativi.

Il meccanismo della cardiotossicità del sunitinib non è chiaro. Un'eventuale correlazione tra l'inibizione del recettore tirosinchinasico e la funzionalità cardiaca non è stata stabilita. La tossicità cardiovascolare da sunitinib sembrerebbe essere dovuta ad alterazione dell'omeostasi energetica; la AMPK, AMP-activated protein kinase, è stata segnalata come mediatore della tossicità cardiologica da sunitinib^[22,23]. In condizioni normali la deplezione intracellulare di ATP stimola l'aumento della AMPK, che a sua volta regola una serie di pathways catabolici e sopprime il consumo di ATP non essenziale. La contrazione ritmica del tessuto cardiaco richiede una costante sorgente di energia quindi l'inibizione dell'AMPK, da parte del sunitinib, distrugge la capacità dei cardiomiociti di adattarsi alla richiesta energetica con conseguenze deleterie sulla funzionalità di pompa. In realtà studi successivi hanno rilevato come l'utilizzo di due noti attivatori dell'AMPK, AICAR e metformina,^[24] sono incapaci di attenuare la tossicità cardiaca; inoltre, inibitori noti dell'AMPK, RO-3857, RO-9568, RO-1652, sembrano essere non cardiotossici.

Sunitinib sembrerebbe determinare anche alterazioni elettrofisiologiche, inclusa diminuzione del picco del sodio e del calcio con conseguente diminuzione della frequenza e durata dei battiti, e dunque alterazioni sia della depolarizzazione del ventricolo sinistro con riduzioni della EF^[5,18] e sia della ripolarizzazione cardiaca con alterazioni dell'intervallo QT (vedi paragrafo successivo).^[4,25] Inoltre, l'inibizione della S6 chinasi (RSK) da parte del farmaco, favorirebbe il rilascio del fattore pro-apoptotico bcl2-associato BAD, che diventerebbe libero di interagire con BAX, il quale favorisce il rilascio del citocromo c dal mitocondrio provocando l'attivazione delle caspasi e l'induzione dell'apoptosi.^[26]

Sorafenib, che si associa più frequentemente a sindrome coronarica acuta, sembrerebbe deter-

minare cardiotossicità attraverso l'inibizione della via RAF-1/ERK, che ha un ruolo importante per la sopravvivenza dei cardiomiociti durante situazioni di stress, inoltre l'inibizione di RAF-1, favorirebbe l'attivazione di due chinasi pro-apoptotiche, ASK1 e MST2.^[27,28] Si è visto come la delezione di RAF1 a livello cardiaco si associ a sviluppo di ipocontrattilità e sviluppo di cardiopatia dilatativa con aumento del rischio di apoptosi e fibrosi.

Bisogna tener presente che, nella maggior parte degli studi analizzati, i pazienti che avevano riportato eventi cardiaci, nei 12 mesi precedenti la somministrazione di sunitinib, quali infarto del miocardio (inclusa angina grave/instabile), ICC sintomatica, evento cerebrovascolare o attacco ischemico transitorio o embolia polmonare, non sono stati inclusi negli studi clinici con sunitinib. Non è noto se i pazienti con tali condizioni concomitanti possano essere a rischio maggiore di sviluppare una disfunzione del ventricolo sinistro correlata al farmaco. È importante a tal proposito che tutti i pazienti in trattamento o che dovranno iniziare terapia con sunitinib vengano sottoposti ad un attento monitoraggio dei segni e dei sintomi clinici di insufficienza cardiaca congestizia, in particolare in pazienti con fattori di rischio cardiaci e/o con storia di coronaropatia. Tutti i pazienti devono essere sottoposti a valutazioni al basale e periodiche della frazione di eiezione ventricolare sinistra e valutazione del rischio cardiovascolare. In presenza di manifestazioni cliniche di insufficienza cardiaca congestizia, si raccomanda l'interruzione del trattamento e la somministrazione di terapia standard per l'insufficienza cardiaca. Dati contrastanti esistono rispetto al riutilizzo del farmaco dopo episodio di insufficienza cardiaca; va valutato il rischio-beneficio ed eventualmente va ridotta la dose sebbene la tossicità sembrerebbe non dose dipendente, ovviamente con stretto monitoraggio. La LVD può essere precoce, dopo 4 giorni, o tardiva, dopo 44 giorni, ciò suggerisce che la cardiotossicità da sunitinib è fisiopatologicamente diversa da quella indotta da antracicline, dose dipendente e da prolungata esposizione al farmaco. La tossicità da sunitinib appare molto più simile a quella da trastuzumab, dove non c'è associazione tra dose o durata^[16,29].

5.3.3 Prolungamento dell'intervallo QT

I dati degli studi preclinici (in vitro e in vivo), condotti con dosi superiori a quelle raccomandate nell'uomo, indicano che sunitinib può inibire i processi di ripolarizzazione cardiaca (ad esempio determinando un prolungamento dell'intervallo QT). Aumenti dell'intervallo QTc a più di 500 msec si sono verificati con una percentuale dello 0,5% e variazioni rispetto al basale di oltre 60 msec si sono verificate nell'1,1% di 450 pazienti con tumori solidi; entrambi questi parametri sono riconosciuti come variazioni potenzialmente significative.^[30] Utilizzando valutazioni ECG seriali comprensive corrispondenti ad esposizioni terapeutiche o ad esposizioni superiori a quelle terapeutiche, in nessuno dei pazienti delle popolazioni valutabili è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc ritenuto "grave" (\geq grado 3 della versione 3.0 CTCAE).

Il prolungamento dell'intervallo QT può causare un aumento del rischio di aritmie ventricolari, incluse le torsioni di punta. La torsione di punta è stata osservata in $<0,1\%$ dei pazienti esposti a sunitinib. Tale farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva di prolungamento dell'intervallo QT, nei pazienti in trattamento con antiaritmici o in pazienti con preesistenti patologie cardiache rilevanti, bradicardia o alterazioni elettrolitiche. La somministrazione concomitante di sunitinib con inibitori potenti del CYP3A4 deve essere limitata per il possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di sunitinib.

5.3.4 Eventi tromboembolici venosi

In circa l'1% dei pazienti con tumori solidi trattati con sunitinib negli studi clinici, inclusi gli studi con GIST e mMRCC, sono stati osservati eventi tromboembolici venosi correlati al trattamento. Nello studio di fase 3 sul GIST,^[4] sette pazienti (3%) in trattamento con sunitinib e nessun paziente del braccio del placebo hanno riportato eventi tromboembolici venosi; cinque dei sette pazienti avevano una trombosi venosa profonda (TVP) di grado 3 e due di grado 1 o 2. Quattro di questi sette pazienti in trattamento per il GIST hanno interrotto il trattamento dopo riscontro di TVP. Nello studio di

fase 3 sul mMRCC,^[1,2] tredici pazienti (3%) trattati con sunitinib hanno riportato eventi tromboembolici venosi correlati al trattamento. Otto di questi pazienti avevano la TVP, uno di grado 1, due di grado 2, quattro di grado 3 ed uno di grado 4. Nei pazienti trattati con IFN, sei (2%) hanno riportato eventi tromboembolici venosi, un paziente (<1%) ha riportato TVP di grado 3 e cinque pazienti (1%) embolie polmonari, tutte di grado 4. Nello studio di fase 3 sul pNET non è stato riportato nessun evento tromboembolico venoso correlato al trattamento tra i pazienti trattati con sunitinib. Negli studi registrativi su GIST, mMRCC e pNET non sono stati osservati casi con esito fatale.

5.3.5 Eventi tromboembolici arteriosi

Casi di eventi tromboembolici arteriosi (ATEs), a volte fatali, sono stati segnalati nei pazienti trattati con sunitinib. Gli eventi più frequenti comprendevano accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio e ischemia cardiaca. I fattori di rischio associati con gli ATEs, in aggiunta alla neoplasia preesistente e ad un'età pari o superiore a 65 anni, includevano ipertensione, diabete mellito e precedente evento tromboembolico. L'incidenza di ATEs che si associano ad eventi cardiaci o cerebrali è stata del 1,3% per sunitinib, nei vari studi di registrazione. Stratificando il rischio per patologia oncologica di base, si è visto che il rischio relativo per mMRCC è stato del 1,3 mentre per non mMRCC del 1,8, con differenza non statisticamente significativa. Il rischio relativo di eventi tromboembolici arteriosi (ATEs) per TKI (sunitinib e sorafenib) rispetto ai controlli è stato del 3,03, con rischio relativo per sorafenib del 3,1 e del 2,39 per il sunitinib, senza alcuna differenza tra le varie patologie oncologiche di base.^[31]

5.4 Sorafenib

Il sorafenib è una piccola molecola che agisce come inibitore di molteplici chinasi presenti nella cellula tumorale (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT e FLT-3) e nei vasi sanguigni del tumore (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 e PDGFR-β). Le RAF chinasi sono serin/treonin-chinasi, mentre c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 e PDGFR-β sono tirosinchinasi del recettore.

Il sorafenib è attualmente registrato, per il trattamento di:^[32]

- Epatocarcinoma negli adulti, con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata (Child Pugh A o B) alla dose di 400 mg (due compresse da 200 mg) due volte al giorno (equivalente a una dose totale giornaliera di 800 mg) continuativamente.
- Carcinoma renale avanzato/metastatico (mMRCC) negli adulti dopo fallimento terapeutico ad una precedente terapia, alla dose di 400 mg (due compresse da 200 mg) due volte al giorno (equivalente a una dose totale giornaliera di 800 mg) continuativamente.

Il farmaco è generalmente ben tollerato. I principali effetti collaterali sono disturbi dell'apparato gastroenterico (diarrea e stomatite/stomatite aftosa), disfunzioni tiroidee (ipotiroidismo), astenia, alterazioni del sistema emolinfopoietico (neutropenia, anemia, piastrinopenia) e delle cute (ingiallimento/alterazione del colore della cute/disturbi della pigmentazione, eritrodisestesia palmo-plantare), raramente di grado 3 e/o 4, facilmente gestibili con comuni medicinali di supporto^[1]. Negli ultimi anni stanno emergendo sempre più dati, sebbene la maggior parte da studi osservazionali, sulla potenziale cardiotoxicità del farmaco intesa sia come azione diretta del sorafenib sul cardiomiocita sia come il risultato di alterazioni sistemiche che aggravano una patologia cardiaca di base o innescano una serie di eventi che hanno come bersaglio ultimo il cuore (ipertensione, ipotiroidismo, tromboembolismo)

5.4.1 Ipertensione

In pazienti trattati con Sorafenib si è osservata una maggiore incidenza d'ipertensione arteriosa. In questi pazienti l'ipertensione è stata solitamente da lieve a moderata, si è manifestata nelle

prime fasi di trattamento e ha risposto alla terapia antipertensiva standard. La pressione arteriosa deve essere monitorata regolarmente e trattata, se necessario, secondo la pratica medica corrente. In caso di ipertensione grave o persistente, o di crisi ipertensive, nonostante sia stata iniziata una terapia antipertensiva, si raccomanda di considerare l'eventuale interruzione definitiva della somministrazione di sorafenib. Nello studio di fase III^[33,34] di registrazione del sorafenib in pazienti affetti da mMRCC pretrattati, l'incidenza di ipertensione di tutti i gradi è stata del 17% *versus* 2% nel braccio con placebo. Grado 3 e 4 di ipertensione si sono avuti nel 4% *versus* 1% nel placebo, con analoga incidenza nei pazienti che erano passati dal placebo al sorafenib. Stessi risultati si sono raggiunti nell'expanded access program,^[35] in cui sono stati arruolati circa 2504 pazienti con un'incidenza di ipertensione di tutti i gradi del 12% con grado 3 nel 5%. Gli stessi risultati si sono raggiunti nello studio di fase III con sorafenib nei pazienti affetti da epatocarcinoma *versus* placebo.^[36,37]

Analisi retrospettive suggeriscono che lo sviluppo di ipertensione, soprattutto quella di grado moderato-severo, si associa ad una maggiore efficacia dei farmaci anti-angiogenetici. In particolare, Ravaud e coll. hanno valutato la correlazione tra ipertensione ed efficacia in 93 pazienti trattati con sunitinib, sorafenib e bevacizumab come prima, seconda e terza linea per mMRCC e si è visto che tra i pazienti che sviluppavano ipertensione di grado ≥ 2 , nel 88% si documentava un beneficio clinico (risposta obiettiva o SD) e nel 53% di questi pazienti il beneficio clinico veniva mantenuto per un tempo ≥ 6 mesi.^[38] Recentemente il potere predittivo positivo dell'ipertensione è stato valutato in un'analisi retrospettiva del CALGB 90206 che ha dimostrato come pazienti trattati con Bevacizumab + Interferone che sviluppano ipertensione di grado ≥ 2 hanno una migliore PFS e OS.^[39]

5.4.2 Disturbi cardiaci

A) Ischemia cardiaca e/o infarto

Nello studio di fase III che ha portato alla registrazione del sorafenib nei pazienti affetti da mMRCC l'incidenza di infarto o ischemia cardiaca insorti durante il trattamento è stata maggiore nel gruppo trattato con sorafenib (4,9 %) che nel gruppo trattato con placebo (0,4 %),^[33,34] mentre nell'expanded access program non è stato documentato alcun evento cardiaco.^[35] Gli stessi risultati sono stati osservati nello studio di fase III di confronto tra sorafenib *versus* placebo in pazienti affetti da epatocarcinoma avanzato, dove l'incidenza di infarto o ischemia cardiaca insorti durante il trattamento è stata del 2,7 % nei pazienti trattati con sorafenib e del 1,3 % nei pazienti trattati con placebo.^[36,37] In questi studi erano comunque esclusi pazienti con malattia coronarica instabile o con infarto del miocardio recente. Non è ancora chiaro quale sia il meccanismo legato a sviluppo di tromboembolia arteriosa a livello delle coronarie; la necessità di una sospensione temporanea o definitiva del trattamento con sorafenib deve essere comunque considerata nei pazienti che sviluppano un'ischemia cardiaca e/o un infarto .

B) Insufficienza cardiaca congestizia

L'incidenza di insufficienza cardiaca congestizia come evento avverso nei pazienti con mMRCC trattati con sorafenib è stata dell'1,7% e dello 0,7% in quelli trattati con placebo.^[33,34] Nello studio di fase III sull'utilizzo del sorafenib nel trattamento dell'epatocarcinoma, tali eventi sono stati segnalati nello 0,9% dei pazienti trattati con sorafenib e nel 1,1% dei pazienti trattati con placebo.^[36,37]

5.4.3 Prolungamento dell'intervallo di QT

È stato dimostrato che sorafenib prolunga l'intervallo QT/QTc, il che può portare ad un aumentato rischio di aritmia ventricolare.^[33-37] Pertanto, è necessaria prudenza nel trattare con sorafenib pazienti che hanno o possono sviluppare un prolungamento del QTc, come i pazienti con una Sindrome Congenita del QT lungo, i pazienti che assumono alcuni farmaci antiaritmici

o altri medicinali che possano portare ad un prolungamento del QT e quelli con alterazioni degli elettroliti, ad esempio ipokaliemia, ipocalcemia o ipomagnesemia. Quando si utilizza Sorafenib in questi pazienti devono essere effettuati controlli periodici elettrocardiografici e dosaggio degli elettroliti (magnesio, potassio e calcio) durante il periodo di trattamento.

5.4.4 Eventi tromboembolici arteriosi

In una metanalisi che ha incluso oltre diecimila pazienti, l'incidenza di ATEs (malattia trombo embolica arteriosa) è stata dell'1,7% per i pazienti trattati con sorafenib.^[31] Nei vari studi di registrazione, stratificando il rischio per patologia oncologica di base trattata con inibitori tirosin-chinasici, il RR è stato 1,3 per mMRCC e 1,8 per non mMRCC, e tale differenza non è statisticamente significativa. Il RR di ATEs per TKI vs controlli è stato del 3.03, con RR per sorafenib di 3.1 e di 2.39 per il sunitinib con nessuna differenza tra i due farmaci e tra le differenti patologie oncologiche di base.^[31]

5.5 Bevacizumab

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto mediante la tecnica del DNA ricombinante, agisce legandosi al fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (VEGF), promotore chiave della vasculogenesi e dell'angiogenesi, impedendo a quest'ultimo di legarsi ai suoi recettori Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2) sulla superficie delle cellule endoteliali. Il blocco dell'attività biologica del VEGF fa regredire la vascolarizzazione dei tumori, normalizza la vascolarizzazione tumorale residua, e inibisce la formazione di nuovi vasi, impedendo perciò la crescita tumorale.

Bevacizumab è attualmente registrato da EMA (European Medicines Agency) con le seguenti indicazioni:^[40]

- trattamento del carcinoma metastatico del colon e del retto in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine;
- trattamento di prima linea del carcinoma mammario metastatico HER2 negativo in combinazione con paclitaxel;
- trattamento di prima linea del carcinoma mammario metastatico HER2 negativo in combinazione con capecitabina, quando una terapia con altri regimi chemioterapici, inclusi quelli a base di taxani o antracicline, non è considerata appropriata. Pazienti che hanno ricevuto un trattamento adiuvante a base di taxani o antracicline nei 12 mesi precedenti, non devono ricevere il trattamento con bevacizumab in combinazione con capecitabina;
- trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare, in aggiunta a chemioterapia a base di platino;
- trattamento di prima linea del carcinoma renale avanzato e/o metastatico in combinazione con interferone alfa-2a;
- trattamento di prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma delle tube di Falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio IIIB, IIIC e IV, secondo la classificazione FIGO), in combinazione con carboplatino e paclitaxel
- trattamento alla prima recidiva di carcinoma ovarico epiteliale platino-sensibile, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in combinazione con carboplatino e gemcitabina in pazienti che non hanno ricevuto precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori VEGF o altri agenti mirati al recettore VEGF.

In Italia, le indicazioni di bevacizumab attualmente previste da AIFA (agosto 2013) sono le seguenti:

- in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto;
- in aggiunta a chemioterapia a base di platino, per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare;
- in combinazione con paclitaxel per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico;
- in combinazione con interferone alfa-2a per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico.

5.5.1 Ipertensione

Nei pazienti trattati con bevacizumab è stata osservata una maggior incidenza di ipertensione. Prima di iniziare il trattamento con bevacizumab, è necessario che l'ipertensione preesistente sia adeguatamente controllata. Non esistono dati sull'effetto del farmaco nei pazienti che presentano un'ipertensione non controllata al momento di iniziare la terapia. Nel corso della terapia è generalmente raccomandato il monitoraggio della pressione sanguigna. Nella maggior parte dei casi l'ipertensione è adeguatamente controllata con un trattamento antipertensivo standard e il farmaco deve essere interrotto in modo definitivo solo nel caso in cui il paziente manifesti crisi o encefalopatia ipertensiva.^[41]

Nel 2004, Hurwitz et al hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del bevacizumab in pazienti affetti da tumore del colon/retto metastatico, non pre-trattati, in aggiunta alla chemioterapia a base di irinotecano e fluorouracile *versus* chemioterapia da sola. Nel braccio con bevacizumab si registrò una più alta incidenza di ipertensione rispetto al braccio con sola chemioterapia (di tutti i gradi: 22.4% *versus* 8.4%; grado 3: 11.0% *versus* 2.3%).^[42] Gli stessi risultati sono stati confermati da studi successivi con bevacizumab in associazione alla chemioterapia in pazienti affetti da tumore del colon/retto metastatico, pretrattati o non pretrattati^[43-46]. Nello studio di fase III con bevacizumab (10mg/kg) in associazione ad interferone 2-alfa in pazienti affetti da mMRCC, l'incidenza dell'ipertensione (di tutti i gradi) è stata del 26% *versus* 9% per i pazienti trattati con solo INF; nel 3% dei casi l'ipertensione era di grado 3 e nel 2% dei casi è stato necessario sospendere il bevacizumab.^[47] Tali dati sono stati confermati da un successivo studio, eccetto che per un'incidenza maggiore di ipertensione di grado 3 (9%)^[48]. Risultati analoghi sono stati evidenziati in altri due studi di fase III su pazienti affetti da tumore della mammella in cui bevacizumab è stato combinato con capecitabina o con paclitaxel^{[49] [50]}.

Anche negli studi con bevacizumab nel tumore del polmone non a piccole cellule l'incidenza dell'ipertensione ha confermato i dati già emersi dagli studi clinici condotti su altri tumori^[51,52], come quelli sull'ovaio.^[53]

Dalla metanalisi di Ranpura,^[54] che ha valutato il rischio di sviluppo di ipertensione con l'utilizzo di bevacizumab in diversi tumori, è emerso che il rischio di tutti i gradi di ipertensione con bevacizumab è del 23,6% con un RR di 3,02 rispetto ai controlli. Il rischio di sviluppo di alti gradi di ipertensione è del 7,9% con una minore incidenza nei pazienti affetti da tumore mammella; nessuna differenza è stata evidenziata sul RR di sviluppare alti gradi di ipertensione a seconda della dose di bevacizumab utilizzata. L'ipertensione sembra essere un fattore predittivo favorevole. Lo sviluppo di ipertensione si associa infatti ad un aumento della PFS e OS in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule e colon/retto e ad un aumento della PFS in pazienti affetti da tumore mammario e renale, mentre non è stato osservato nessun aumento statisticamente significativo in pazienti affetti da tumore pancreatico e mesotelioma. Dati analoghi sul ruolo dell'ipertensione come fattore predittivo positivo sono disponibili per altri anti-angiogenetici.

Lo sviluppo dell'ipertensione appare essere dipendente dall'antiangiogenetico usato, dal tipo di tumore e dalle sue caratteristiche nonché dalle comorbidità del paziente. Nei pazienti trattati con bevacizumab negli studi clinici è stata osservata una maggiore incidenza di ipertensione (di

tutti i gradi) fino a un massimo del 36% rispetto al 14% dei controlli. L'ipertensione associata agli antagonisti VEGFR (TKI) è variabile anche in relazione alla diversa affinità verso il recettore e varia dal 10% con sunitinib, meno affine, al 20-40% con il cediranib.^[55,56]

Generalmente l'ipertensione è stata adeguatamente controllata con antipertensivi orali, quali inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, diuretici (tiazidici) e calcio-antagonisti, anche in combinazione tra loro. Tale evento ha determinato in rari casi l'interruzione del trattamento con bevacizumab o il ricovero. Inoltre i pazienti in trattamento con bevacizumab possono avere un rischio maggiore di sviluppare proteinuria, che sembrerebbe associarsi in maniera indipendente al rischio di sviluppo di ipertensione. Negli studi clinici la proteinuria è stata riscontrata in una percentuale tra lo 0,7% e il 38% dei pazienti trattati con bevacizumab. La proteinuria di grado 4 (sindrome nefrosica) è stata osservata nell'1,4% dei pazienti trattati. La proteinuria osservata negli studi clinici con bevacizumab non si è associata ad insufficienza renale e raramente ha richiesto l'interruzione permanente della terapia. Si raccomanda di controllare la proteinuria prima di iniziare una terapia con bevacizumab. In molti studi clinici, livelli di proteinuria ≥ 2 g/24 h hanno portato alla sospensione di bevacizumab fino all'abbassamento del livello al di sotto di 2 g/24h.

Sono stati riportati casi molto rari di encefalopatia ipertensiva, alcuni dei quali sono stati fatali. Il rischio di ipertensione associata alla terapia con bevacizumab non è risultato correlato alle caratteristiche basali dei pazienti, alla patologia sottostante o alle terapie concomitanti e sembrerebbe non dipendente dalla dose ma piuttosto dalla durata dell'esposizione. L'intervallo medio di sviluppo di ipertensione dall'inizio della terapia con bevacizumab è di circa 131 giorni, con il picco di aumento della pressione intorno al 42° giorno,^[57] mentre con sunitinib l'aumento della pressione si palesa generalmente durante il secondo ciclo,^[58] e con sorafenib dopo 3 settimane di trattamento.^[59]

5.5.2 Eventi tromboembolici arteriosi

Negli studi clinici randomizzati, l'incidenza di eventi tromboembolici arteriosi (ATE), inclusi casi di ictus, attacchi ischemici transitori e infarti del miocardio, è stata superiore nei pazienti trattati con bevacizumab associato a chemioterapia rispetto ai pazienti sottoposti a chemioterapia da sola. Pazienti trattati con chemioterapia insieme a bevacizumab, con storia di tromboembolia arteriosa o con età superiore a 65 anni hanno un rischio maggiore di sviluppare eventi tromboembolici arteriosi durante la terapia. È opportuno osservare una certa cautela nel trattare questi pazienti. Il rischio di sviluppare ATE rimane non chiaro e la relazione tra dose di bevacizumab e sviluppo di tromboembolia arteriosa è da definire. Dalla metanalisi di Ranpura^[60] emerge che l'incidenza di ATE (di ogni grado) è del 3,3% con incidenza globale di grado 3 e 4 del 2,0%. Calcolare un RR globale, che tenga conto di tutti gli studi pubblicati è difficile vista l'eterogeneità dei campioni e la presenza di fattori di rischio confondenti (quali ipertensione o diabete). Nella stessa metanalisi emerge che il RR globale è di 2,08 *versus* i controlli per quanto riguarda tutti i gradi, e di 1,29 per i gradi 3 e 4, senza significative differenze tra le diverse dosi di bevacizumab usate (2,5mg/kg/settimana vs 5mg/kg/settimana). Eventi ad esito fatale sono stati registrati nello 0,8% dei pazienti trattati con bevacizumab in confronto allo 0,5% dei pazienti trattati con chemioterapia da sola. Accidenti cerebrovascolari (inclusi attacchi ischemici transitori) sono stati riportati in un massimo del 2,3% dei pazienti trattati con bevacizumab in associazione con chemioterapia rispetto allo 0,5% dei pazienti trattati con la sola chemioterapia.

L'incidenza di ATE di tutti i gradi, è massima per i pazienti affetti da mMRCC (6,1% con RR di 2,79) da correlare alla maggiori livelli di VEGF presenti nei pazienti affetti da mMRCC, mentre l'incidenza di grado 3 e 4 di ATE è massima per i pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule.^[60]

Negli studi BEAT (Bevacizumab Expanded Access Trial) e BRiTE (Bevacizumab Regimens' I Investigation of Treatment Effects), che hanno utilizzato bevacizumab con chemioterapia in pazienti affetti da tumore del colon/retto metastatico, l'incidenza di ATE è stata tra il 1,3% e il 1,8% principalmente sotto forma di infarto del miocardio e accidenti cerebrovascolari.^[61,63]

5.5.3 Eventi tromboembolici venosi

Negli studi clinici, l'incidenza degli eventi venosi tromboembolici è stata simile nei pazienti trattati con bevacizumab in combinazione con chemioterapia rispetto a quelli trattati con la chemioterapia da sola. Gli eventi tromboembolici venosi hanno incluso trombosi venosa profonda, embolia polmonare e tromboflebite. L'incidenza globale di eventi tromboembolici venosi è variata dal 2,8% al 17,3% dei pazienti trattati con bevacizumab in confronto al 3,2%-15,6% dei bracci di controllo. Eventi tromboembolici venosi di grado 3-5 sono stati riportati fino ad un massimo del 7,8% nei pazienti trattati con chemioterapia più bevacizumab in confronto ad un massimo del 4,9% nei pazienti trattati solo con chemioterapia. [42-53] Dalla metanalisi di Nalluri è emerso che l'incidenza di tromboembolismo venoso (di tutti i gradi) è del 11,9% mentre quella di grado ≥ 3 del 6,3%; il RR per tutti i gradi di tromboembolismo venoso è stato di 1,29 mentre quello di grado ≥ 3 di 1,38 [63].

5.5.4 Disturbi cardiaci

A) *Insufficienza cardiaca congestizia*

Negli studi clinici con bevacizumab, l'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) di vario grado si è verificata in tutte le patologie per cui il farmaco ha l'indicazione, e comunque appare essere relativamente bassa; i sintomi riscontrati variavano dalla riduzione asintomatica della frazione di eiezione ventricolare sinistra alla ICC sintomatica che ha richiesto trattamento o ricovero. Nei vari studi condotti su tumore del colon/retto, polmone, rene e ovaio non sono stati documentati aumenti statisticamente significativi di tossicità cardiologica nei bracci trattati con bevacizumab rispetto ai controlli. La maggiore incidenza si è registrata in pazienti con carcinoma mammario metastatico. Nei vari studi analizzati, [49,50,54,64] in pazienti con carcinoma mammario metastatico è stata segnalata ICC di grado ≥ 3 con un'incidenza variabile tra lo 0,8-2,2% in pazienti trattate con bevacizumab in combinazione a chemioterapia rispetto a un massimo di 0,9% nei bracci di controllo. Nello studio in adiuvante, in cui bevacizumab è stato associato a chemioterapia a base di antracicline, concomitante o sequenziale, il 2% di pazienti trattati ha manifestato insufficienza cardiaca sintomatica e il 2,2% diminuzione asintomatica della FE $<40\%$. [65] Simili risultati sono stati documentati in altro studio in adiuvante mammella in cui bevacizumab è stato associato a chemioterapia dose-dense a base di antracicline. [66] La maggior parte dei pazienti che ha sviluppato ICC durante gli studi clinici nel tumore della mammella ha mostrato un miglioramento dei sintomi e/o della funzione ventricolare sinistra dopo terapia medica appropriata. La precedente esposizione alle antracicline e/o precedente radioterapia sulla parete toracica possono rappresentare fattori di rischio per lo sviluppo di ICC. I dati emersi dai vari trials non documentano aumenti significativi in termini di tossicità cardiologica durante trattamento con bevacizumab, se non nei gruppi trattati con concomitanti agenti con nota cardiotossicità. Comunque è necessario un più lungo follow-up per definire il reale rischio cardiologico del bevacizumab. [55] Nella maggioranza degli studi clinici con bevacizumab, pazienti con pre-esistente ICC di stadio II-IV secondo la NYHA (New York Heart Association) sono stati esclusi e pertanto non sono disponibili informazioni sul rischio di ICC in questa popolazione.

B) *Ischemia cardiaca e/o infarto*

Come evidenziato ne capitolo 5.5.2, nei pazienti trattati con bevacizumab è stata osservata un'aumentata incidenza di eventi tromboembolici arteriosi, inclusi accidenti cerebrovascolari, infarto miocardio, attacchi ischemici transitori e altri eventi.

L'infarto miocardico è stato registrato nell'1,4% dei pazienti trattati con bevacizumab in associazione con chemioterapia rispetto allo 0,7% dei pazienti trattati con la sola chemioterapia. Bevacizumab aumenta perciò il rischio di ischemia miocardica con un RR 2,14. [54]

Il rischio ischemico sembrerebbe correlarsi al rischio di sviluppare ATE, principalmente in paziente con arteriosclerosi in cui la ridotta esposizione a VEGF, che normalmente esercita azio-

ne antiinfiammatoria, aumenterebbe l'infiammazione locale con rischio di rottura della placca, attivazione delle piastrine e trombosi locale;^[67] inoltre, l'azione anti-VEGF del bevacizumab, diminuirebbe la capacità rinnovativa delle cellule endoteliali, favorirebbe l'esposizione di fattori pro-coagulanti subendoteliali, diminuirebbe la sintesi di NO con conseguente vasocostrizione e aumento dell'aggregazione piastrinica e adesione alla parete del vaso,^[68] oltre all'attivazione diretta delle piastrine tramite la formazione di complessi con VEGF presenti sulla superficie dei trombociti.^[69]

Bibliografia

- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115-124.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferone alfa in patients with metastatic renal-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584-3590.
- Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma. An expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 757-763.
- Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: A randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-1338.
- Rini BI, George DJ, Michaelson MD, et al. Efficacy and safety of sunitinib malate in bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(18S):abstract 4522
- Yeh E, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-2247.
- Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Rev Clin Oncol* 2009;6:465-477.
- Fernandez A, Sanguino A, Peng Z, et al. An anticancer c-kit kinase inhibitor is reengineered to make it more active and less cardiotoxic. *J Clin Invest* 2007;117:4044-4054
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf
- Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S, et al. Risks of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica* 2009;48:9-17.
- Bang YJ, Kang YK, Kang WK, et al. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2011;29:1449-58.
- Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR, et al. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: Systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 186-193.
- Wu S, Chen JJ, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in cancer patients. *Lancet Oncol* 2008;9:117-123.
- Sica DA. Angiogenesis inhibitors and hypertension: An emerging issue. *J Clin Oncol* 2006;24:1329-1331.
- Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY-43-9006. *J Clin Oncol* 2006;24:1363-1369.
- Eremina V, Sood M, Haigh J, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003;111:707-716.
- Raymond E, Hammel P, Dreyer C, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors. *Target Oncol.* 2012; 7:117-125.
- Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122-31.
- Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008;112:2500-8.
- Chu TF, Rupncik MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370:2011-2019.
- Rock EP, Goodman V, Jiang JX, et al. Food and Drug Administration drug approval summary: sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist* 2007;12:107-113.
- Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanism of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 332-344.
- Force T, Kolaja KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors; the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. *Nat Rev* 2011;10:111-126.
- Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res.* 2007;100:328-341.
- Bello CL, Mulay M, Huang X, et al. Electrocardiographic characterization of the QTc interval in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of sunitinib. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7045-7052.
- Dyck JR, Lopaschuk GD. AMPk alterations in cardiac physiology and pathology: Enemy or ally? *J Physiol* 2006: 574: 95-112.

27. Chen J, Fujii K, Zhang L, et al. Raf-1 promotes cell survival by antagonizing apoptosis signal-regulating kinase 1 through a MEK-ERK independent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:7783-7788.
28. O'Neill E, Rushworth L, Baccharini M, Kolch W. Role of the kinase MST2 in suppression of apoptosis by the proto-oncogene product Raf-1. *Science* 2004;306:2267-2270.
29. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-1221.
30. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007;25:3362-3371.
31. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a Systematic review and Meta-Analysis of Clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28:2280-2285.
32. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000690/WC500027704
33. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-134.
34. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal carcinoma: Finally efficacy and safety results of the phase III Treatment Approaches in renal Cancer Global Evaluation Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3312-3318.
35. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, et al. ARCSS Study investigators Safety and efficacy results of the advanced renal cell Carcinoma Sorafenib expanded access program in North America. *Cancer* 2012;116:1272-1280.
36. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390.
37. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma. A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10: 25-34.
38. Ravaud A, Sire M. Arterial hypertension and clinical benefit of sunitinib, sorafenib and bevacizumab in first and second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2009; 20: 966-967.
39. Rixe O, Billemonet B, Izzedine H. Hypertension as a predictive factor of sunitinib activity. *Ann Oncol* 2007; 18:1117.
40. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
41. Bono P, Elfving H, Utriainen T, et al. Hypertension and clinical benefit of bevacizumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2009;20:393-394.
42. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-2342.
43. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-1544.
44. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3385-3390.
45. Kabbinnar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-3705.
46. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized Phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019.
47. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2 for treatment of metastatic renal cell cancer: A randomized double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-2111.
48. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26:5422-5428.
49. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:792-799.
50. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-2676.
51. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel- carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell-lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.
52. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for non squamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;10;27:1227-1234.
53. Dhillon S. Bevacizumab combination therapy: for the first-line treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. *Drugs*. 2012 May 7;72:917-923.
54. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, et al. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2010;23:460-468.
55. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, et al. Cardiac toxicity from Systemic Cancer Therapy: A Comprehensive Review. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:94-104.
56. Goss GD, Arnold A, Shepherd FA, et al. Randomized, double-blind trial of carboplatin and paclitaxel with either daily oral cediranib or placebo in advanced non-small-cell lung cancer: NCI clinical trials group BR24 study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 49-55. *J Clin Oncol* 2010;28:49-55.
57. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-2191.
58. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring

- in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;3358:95-97.
59. Vaklavas C, Lenihan D, Kurzrock R, Tsimberidou AM. Anti-vascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: What are the important clinical markers to target? *Oncologist* 2010;15:130-141.
 60. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncologica*, 2012;49: 287-297.
 61. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer. The BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20:1842-1847.
 62. Kozloff M, Yood MU, Berlin J, et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: The BRiTE Observational Cohort Study. *Oncologist* 2009;14:862-870.
 63. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A metanalysis. *JAMA* 2008; 300:2277-2285.
 64. Smith IE, Pierga JY, Biganzoli L, et al. First-line bevacizumab plus taxane- based chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: safety and efficacy in an open-label study in 2251 patients. *Ann Oncol* 2011;22:595-602.
 65. Miller KD, O'Neill A, Perez EA, et al. A phase II pilot trial incorporating bevacizumab into dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in patients with lymph node positive breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2012;23:331-7.
 66. Mc Arthur H, Hope R, Nulsen B, et al. Cardiac safety of adjuvant bevacizumab plus dose-dense doxorubicin/cyclophosphamide (AC) followed by nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-P) in patients with early stage breast cancer. *Cancer Res* 2009;69:4104.
 67. Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, et al. Analysis of coagulation cascade and endothelial cell activation during inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor pathway in cancer patients. *Vasc Biol* 2002; 22:1500-1505.
 68. Killickap S, Abali H, Celik I. Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin. *J Clin Oncol* 2003;21:3542.
 69. Meyer T, Robles-Carrillo L, Robson T, et al. Bevacizumab immune complexes activate platelets and induce thrombosis in FCGR2A transgenic mice. *J Thromb Haemost* 2009;7:171-181.

6. Inquadramento multifarmacologico della cardiotoxicità

Giorgio Minotti¹, Giuseppe Tonini², Stefano Oliva³

¹ Università Campus Bio-Medico, Roma; CIR e Scienze del Farmaco

² Università Campus Bio-Medico, Roma; U.O.C. Oncologia Medica

³ IRCCS Istituto Oncologico "G. Paolo II", Bari; Cardiologia

Una migliore comprensione dei fenotipi clinici della cardiotoxicità indotta dalle terapie antitumorali richiede il superamento della semplice descrizione per classi di farmaci e rende opportuno ragionare in termini di sinergismi tra farmaci di classi diverse (*inquadramento multifarmacologico*). Può essere di aiuto partire dal paradigma della disfunzione sistolica indotta dalle antracicline e dal paradigma delle sindromi aritmico-anginoso-infartuali generalmente attribuite ai chemioterapici non antraciclinici (antimetaboliti, alchilanti, inibitori del fuso mitotico) (Tabella 6.1 e Figura 6.1).^[1,3] Spesso i trattamenti onco-oncologici associano chemioterapici non antraciclinici ed antracicline e numerose evidenze cliniche hanno mostrato un sinergismo tra queste due grandi classi di farmaci, che può dare origine a danni cardiaci di diverso tipo e gravità.

Nel caso degli eventi sintomatici indotti dai chemioterapici non antraciclinici, il *primum movens* è probabilmente rappresentato da una disfunzione endoteliale acuta e dal conseguente spasmo coronarico. Nei casi più frequentemente asintomatici o blandamente sintomatici (aritmie transitorie), una disfunzione endoteliale più lieve ma persistente induce ischemia subclinica, che a sua volta provoca disfunzione diastolica (alterato rilasciamento oppure *stiffness* ventricolare). La disfunzione diastolica indotta dai farmaci non-antraciclinici con meccanismo vasculo-endoteliale e quindi

Tabella 6.1 Spettro delle cardiotoxicità dei farmaci citotossici

Chemioterapico	Dose limite	Tossicità	Incidenza
Antracicline • Doxorubicina • Epirubicina	>450 mg/m ² (dose totale) >720 mg/m ² (dose totale)	Insufficienza cardiaca congestizia (ICC) Cardiomiopatia, aritmie	2-12% 4-15%
Paclitaxel	Dose convenzionale	Bradycardia ICC (in combinazione)	
Ciclofosfamide	>100-120 mg/kg	ICC, pericardite/miocardite emorragica	
5-Fluorouracile Capecitabina	Dose convenzionale	Angina/infarto miocardico	2-3%
Cisplatino	Dose convenzionale	Ischemia miocardica acuta	5%

Modificata da Zuppinger et al., Cardiovasc. Toxicol. 2007^[1]

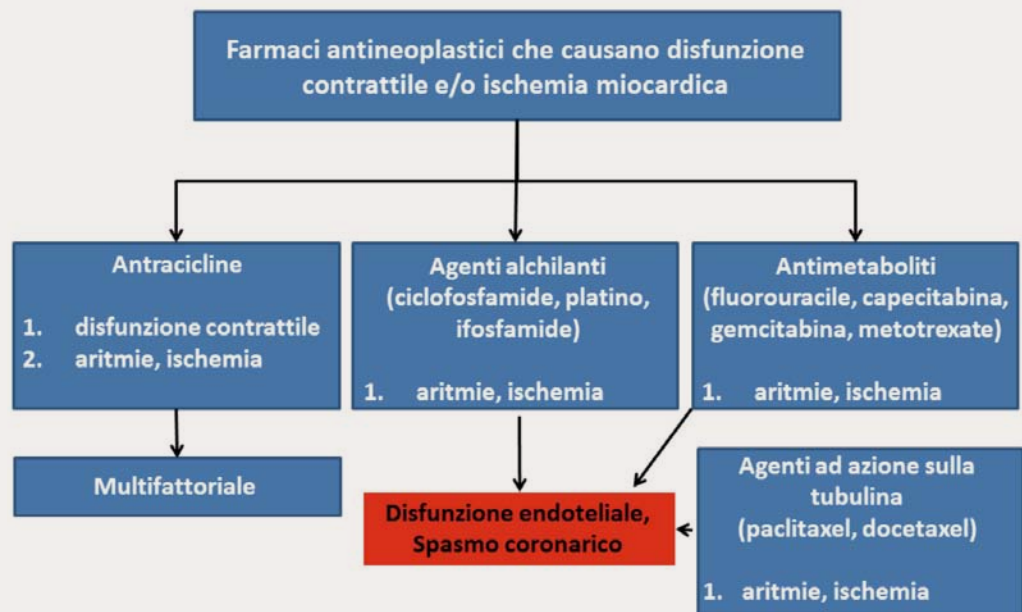


Figura 6.1 Cardiotossicità da chemioterapici. Spettro della tossicità cardiaca delle diverse classi di farmaci antineoplastici. Le antracicline determinano un danno attraverso meccanismi multifattoriali. Gli antimetaboliti, gli alchilanti e i farmaci tubulino-attivi determinano il danno attraverso l'induzione di disfunzione endoteliale e conseguente spasmo coronarico.

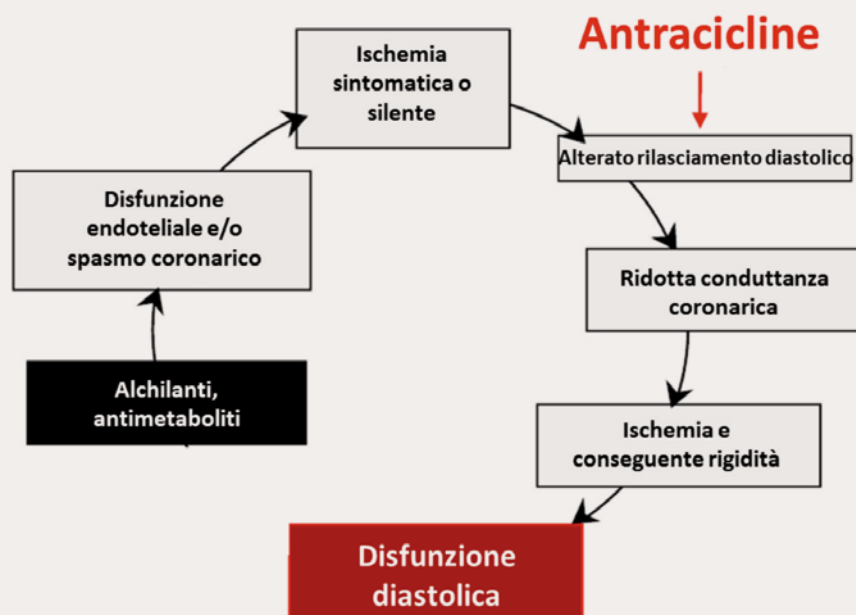


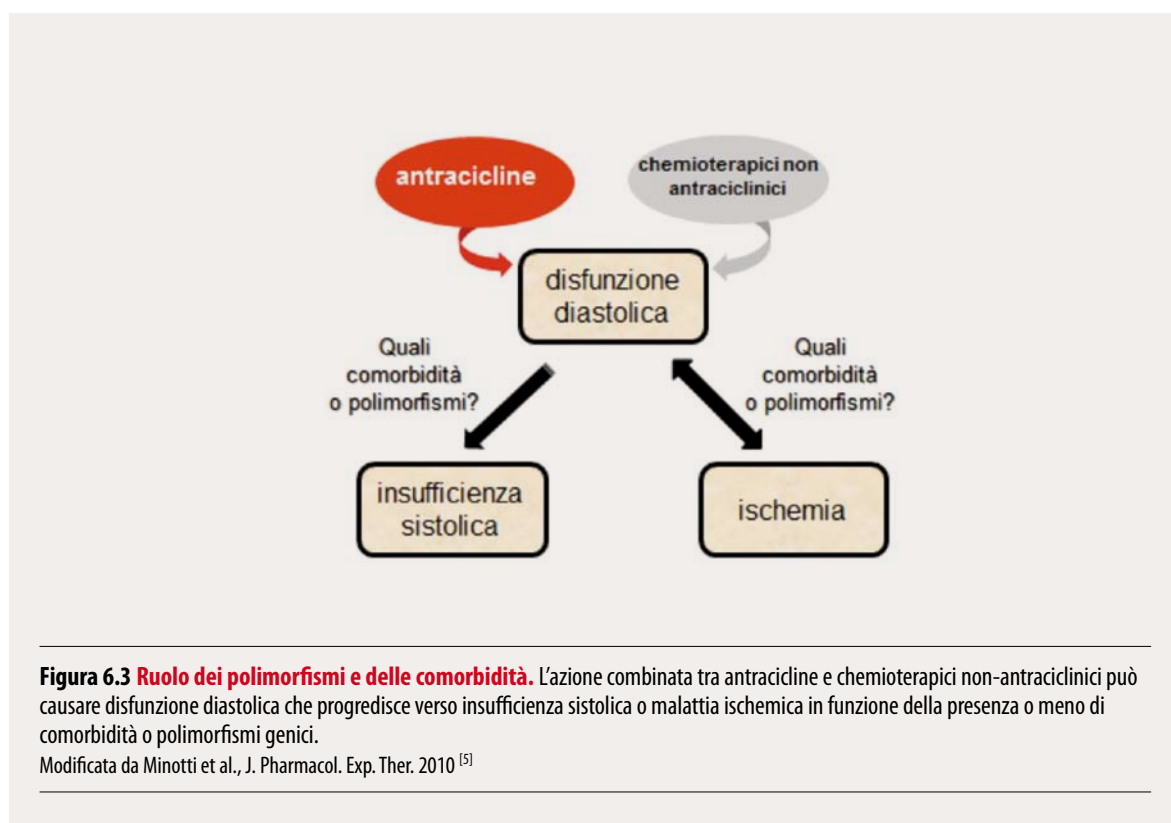
Figura 6.2 Danno cardiaco da farmaci citotossici. L'interazione tra antracicline e farmaci non-antraciclinici innesca un circolo vizioso che determina disfunzione diastolica.

ischemico, aggrava quella indotta dalle antracicline con diversi meccanismi che vanno dal sovraccarico di calcio all'ischemia metabolica. Quest'ultima è generalmente provocata dalle antracicline attraverso formazione di specie radicaliche e conseguente deplezione di ossigeno. (Figura 6.2).^[4] Ne scaturisce un circolo vizioso tra le due classi di farmaci, che può determinare una disfunzione diastolica per molti anni asintomatica ma suscettibile di progressione verso l'insufficienza sistolica, la cardiomiopatia ischemica, o quadri clinici complessi.

Quali sono i fattori che fanno progredire la disfunzione diastolica verso un determinato quadro clinico? Certamente pesano comorbidità che si instaurano nel tempo, dopo la chemioterapia, nei pazienti lungo-sopravvivenuti: ipertensione, diabete mellito, dislipidemie (Figura 6.3). Importante è il ruolo dei polimorfismi genici (Figura 6.3) che interferiscono con il metabolismo dei farmaci, nello *splicing* e nella funzione di proteine cardiache che modulano il grado di rilasciamento o rigidità del cuore in diastole (es. polimorfismi a carico della titina, una proteina che si interpone tra i filamenti spessi e sottili del sarcomero). Il sinergismo tra antracicline e chemioterapici non-antraciclinici, mediato da disfunzione diastolica e compressione delle coronarie in diastole, può spiegare l'insorgenza tardiva di cardiopatia ischemica e infarto nei lungo-sopravvivenuti di linfoma di Hodgkin, anche in assenza di significative ostruzioni ateromasiche. In questi pazienti sono risultati fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di infarto del miocardio:

1. la terapia con le antracicline
2. la terapia con alcaloidi della vinca (vincristina)
3. la pregressa irradiazione del mediastino e la conseguente fibrosi coronarica.

Sinergismi multifarmacologici si realizzano anche tra chemioterapici e farmaci biologici.^[4] Paradigmatico a tal proposito è il caso del trastuzumab. Studi preclinici hanno dimostrato che ErbB2, il recettore bersaglio di trastuzumab, è importante nel mantenimento dell'omeostasi cardiaca in condizioni di stress emodinamico o farmacologico ma assai meno in condizioni basali. Ciò suggerisce che in assenza di stress emodinamico o farmacologico, il blocco dei segnali a valle di ErbB2



è causa di una cardiotoxicità di tipo II ampiamente gestibile a livello clinico (dose-indipendente, reversibile, solo occasionalmente associata a danni ultrastrutturali) (Figura 6.4).

Le caratteristiche della cardiotoxicità intrinseca del trastuzumab sono opposte a quella di tipo I associata alle antracicline (dose-dipendente, frequentemente irreversibile, tipicamente associata

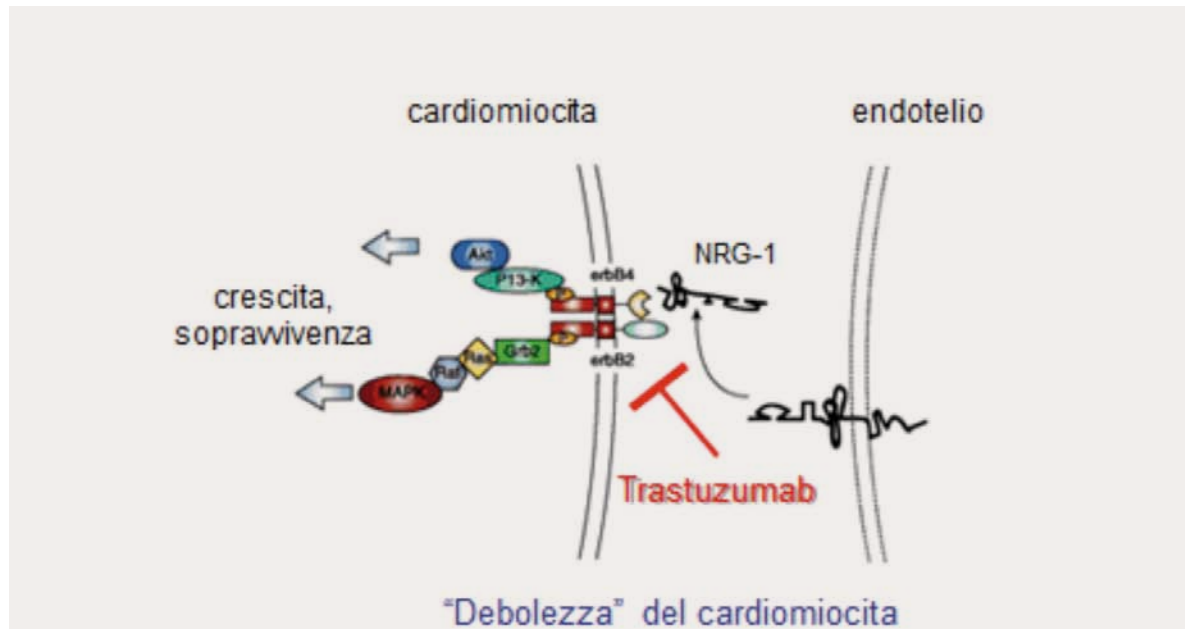


Figura 6.4 Interazione tra trastuzumab e antracicline. Il pathway di ErbB2, attivato dalla neuregulina-1 (NRG-1) attraverso la formazione di eterodimeri ErbB2-ErbB4, media segnali di crescita e sopravvivenza ridondanti in condizioni normali. Il blocco del pathway da parte del trastuzumab può tuttavia rendere il cardiomiocita più debole e suscettibile al danno indotto da antracicline (vedi anche capitolo 4).

Cardiotossicità

trastuzumab	Type 2
antracicline	Type 1
antracicline + trastuzumab	Type 1
antracicline → trastuzumab	Type 1

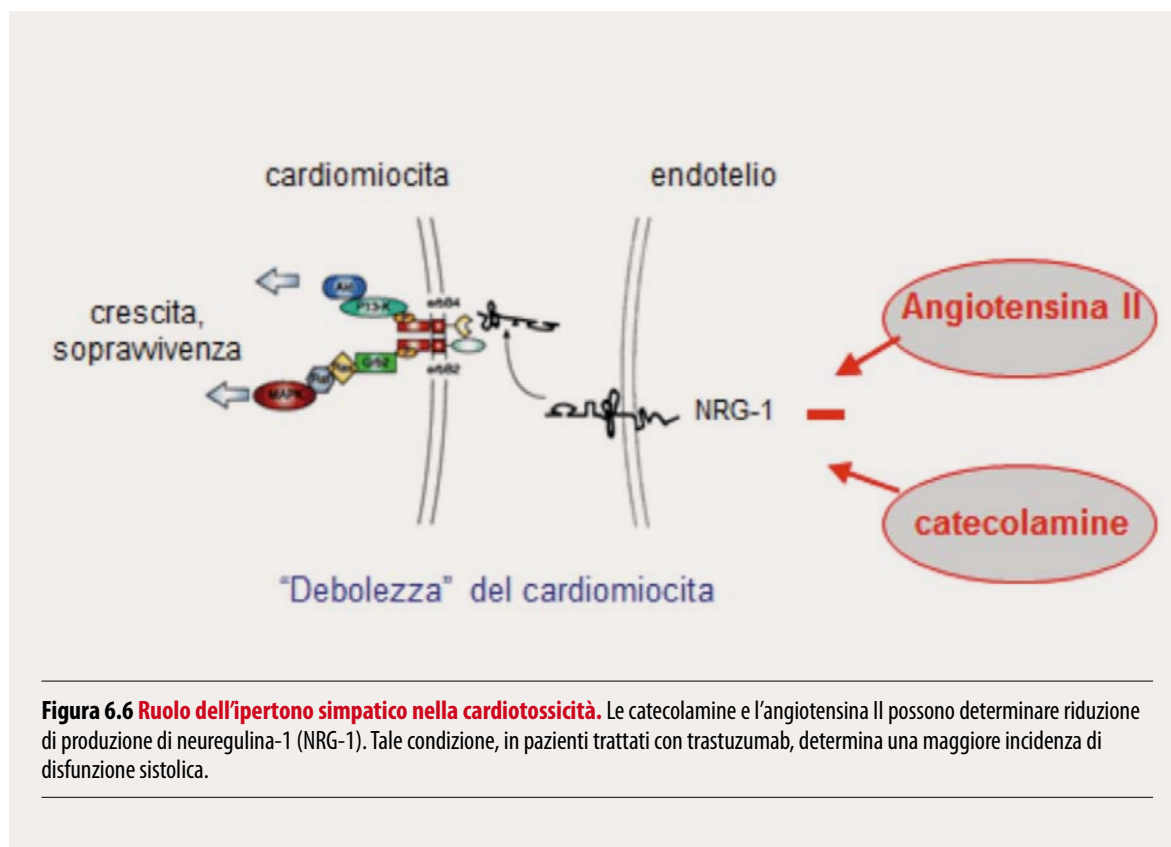
Figura 6.5 Sinergismo di antracicline e trastuzumab nei meccanismi di cardiotoxicità. Le antracicline determinano un danno dose-dipendente, irreversibile, detto di tipo 1. Il trastuzumab determina una cardiotoxicità di tipo 2, che è invece reversibile. I due farmaci somministrati in associazione aumentano considerevolmente il rischio di tossicità di tipo 1; la somministrazione sequenziale invece determina solo un aumento lieve del rischio di tossicità di tipo 1.

a danni ultrastrutturali patognomonic). La terapia concomitante con trastuzumab e antracicline aggrava la cardiotoxicità di tipo I indotta da quest'ultime (*two hits hypothesis*), mentre la somministrazione sequenziale (antraciclina seguita da trastuzumab con un intervallo di settimane o mesi) provoca solo una modesta accentuazione della cardiotoxicità di tipo I delle antracicline (generalmente trattabile con farmaci o sospensione del trastuzumab e spesso compatibile con il *rechallenge* del trastuzumab) (Figura 6.5).

Studi preclinici hanno dimostrato che l'ipertono simpatico diminuisce la produzione endoteliale di neuregulina (NRG), il fattore promovente la dimerizzazione di ErbB2 con ErbB4 e l'accensione dei fenomeni omeostatici a valle di ErbB2 (Figura 6.6). In assenza di trastuzumab, ciò può favorire la progressione di una disfunzione diastolica da antracicline e/o farmaci non-antraciclinici verso l'insufficienza sistolica. In presenza di trastuzumab, questo può provocare una maggiore incidenza di disfunzione sistolica anche quando trastuzumab viene somministrato in maniera sequenziale alle antracicline.^[6] È quello che sembra osservarsi nella popolazione generale (non selezionata come nei trials clinici), laddove il colpo (*hit*) del trastuzumab va a sommarsi con altri *hits* dovuti a comorbidità prevalenti.

Nel contesto delle terapie biologiche, un "indebolimento" del cardiomiocita può realizzarsi anche con farmaci inibitori dell'angiogenesi. Disfunzione e rarefazione del microcircolo sottendono l'ipertensione indotta da questi farmaci. Al tempo stesso, considerata l'origine endoteliale di NRG, gli inibitori dell'angiogenesi possono attenuare i segnali trofici a valle di ErbB2 (Figura 6.7) e aggravare il danno indotto da antracicline somministrate in concomitanza. Per esempio, uno studio limitato di pazienti con sarcomi dei tessuti molli ha dimostrato che la somministrazione concomitante di doxorubicina e bevacizumab aggrava in maniera significativa la cardiotoxicità dell'antraciclina (Figura 6.8).^[7]

Esempi di sinergismi multifarmacologici sono destinati ad aumentare con l'avvento di nuovi e sempre più numerosi farmaci a bersaglio molecolare. Un esame del "chinoma" umano mostra inequivocabilmente che quasi tutti i farmaci a bersaglio molecolare possono in realtà colpire due



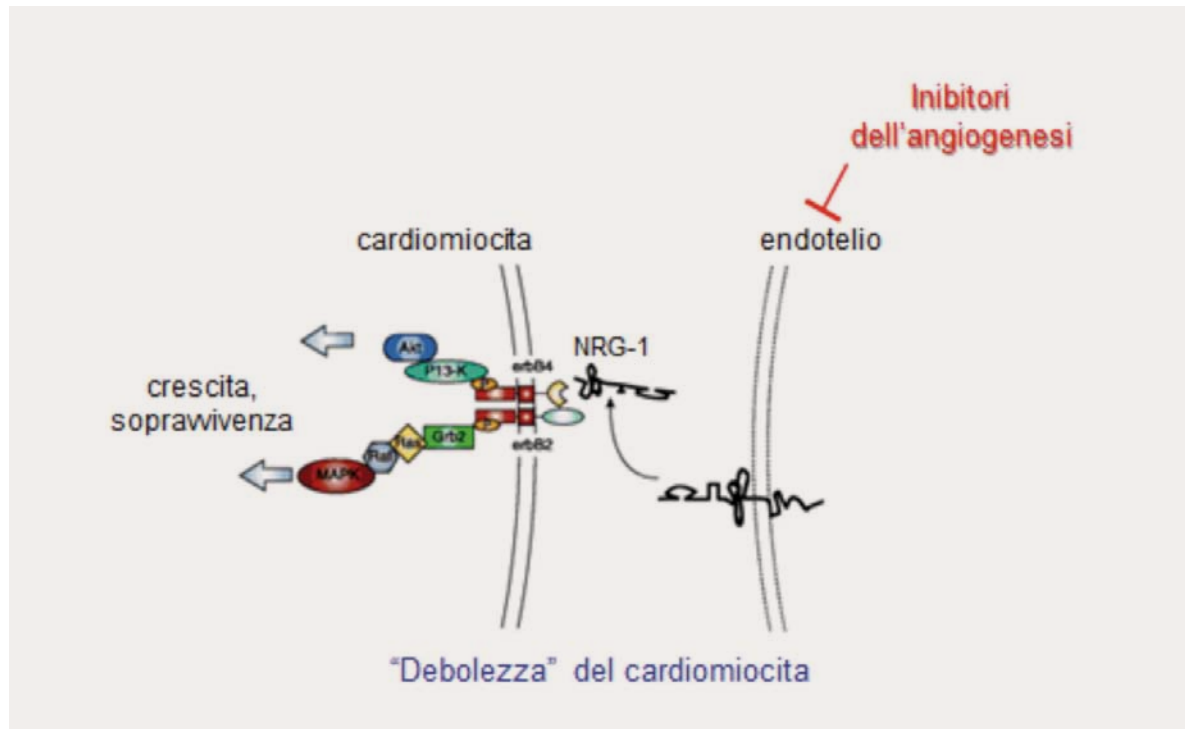


Figura 6.7 Interazione tra farmaci anti-angiogenetici e il pathway di ErbB2. Gli inibitori dell'angiogenesi possono ridurre la produzione endoteliale di neuregulina-1 (NRG-1), diminuendo in tal modo l'attivazione del pathway di ErbB2 e rendendo il cardiomiocita più debole di fronte a stress farmacologico (antracicline) o emodinamico.

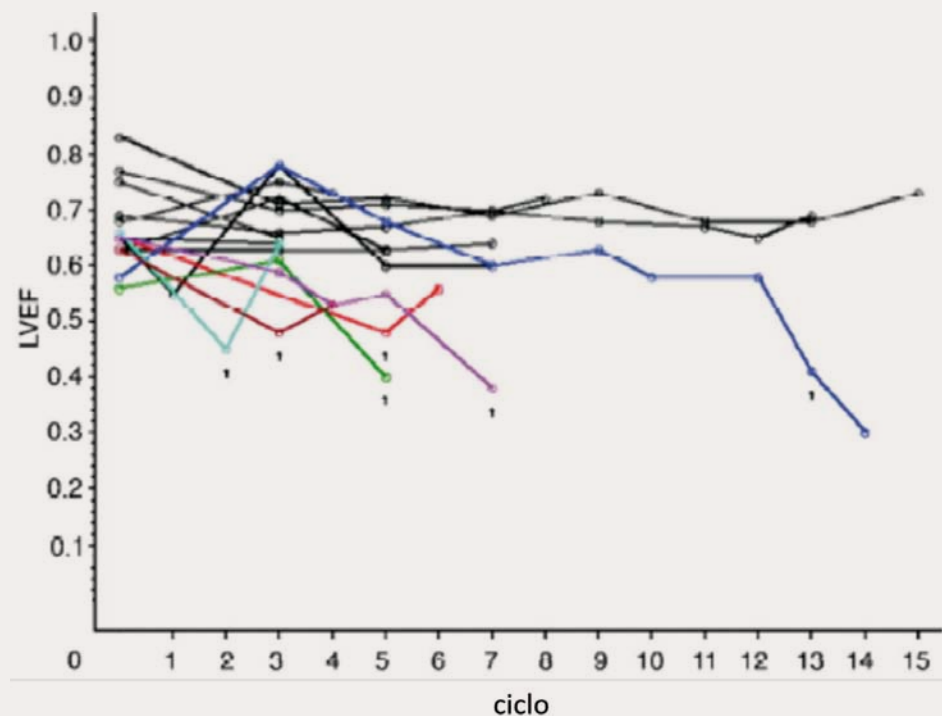


Figura 6.8 Andamento della frazione di eiezione in corso di trattamento con bevacizumab e doxorubicina.

La somministrazione contemporanea di bevacizumab e doxorubicina aggrava significativamente la cardiotoxicità.

Modificato da D'Adamo DR, J Clin Oncol 2005).^[7]

o ben più numerose chinasi (Figura 6.9).^[8] È possibile che queste chinasi siano essenziali per la sopravvivenza del cardiomiocita in condizioni di stress, e ciò potrebbe comportare un aumento di incidenza di cardiotoxicità nei prossimi anni.

La cardiotoxicità dei farmaci antitumorali è sempre il risultato di più fattori concomitanti. È verosimile che gli eventi clinici siano preceduti da una disfunzione asintomatica. Un trattamento precoce in questa fase asintomatica mette il paziente in condizioni di “sicurezza” cardiovascolare; un trattamento tardivo o assente, pone invece le basi per lo sviluppo di eventi cardiaci (Figura 6.10).

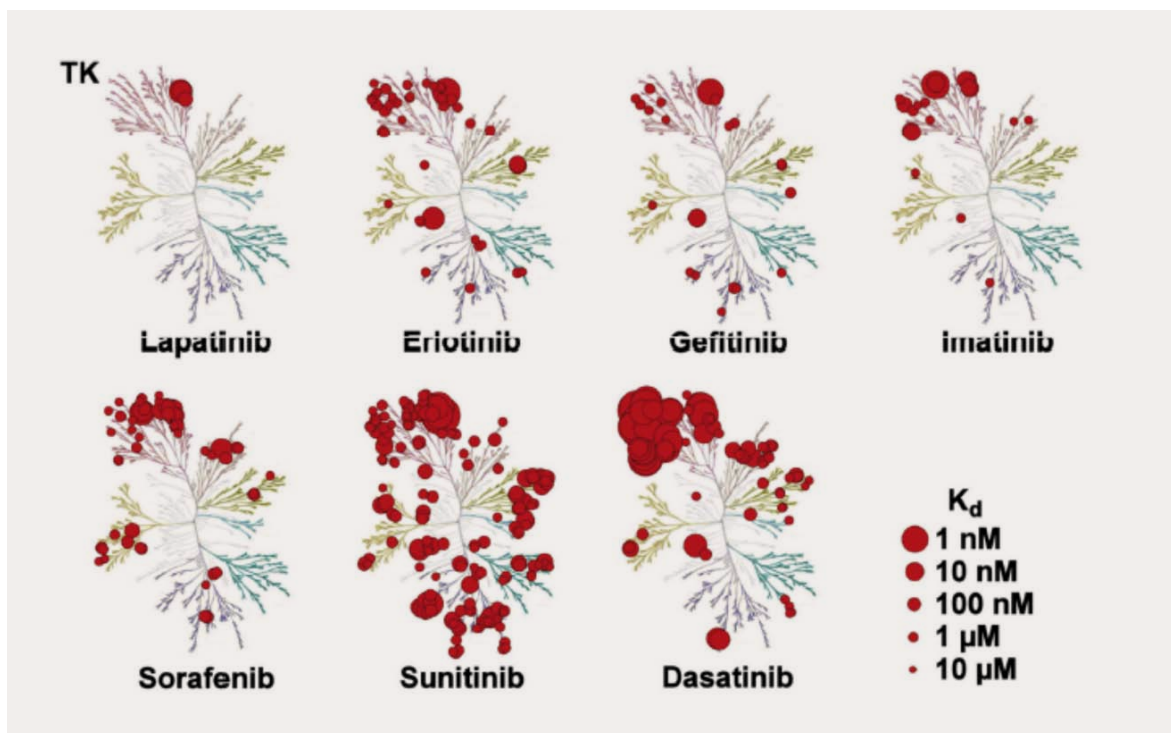


Figura 6.9 Inibizione delle tirosinchinasi da parte delle piccole molecole. Gli inibitori tirosinchinasi sono farmaci promiscui, nel senso che inibiscono più chinasi con diversi livelli di specificità. Modificato da Hasinoff BB, Toxicol Appl Pharmacol, 2010^[8]

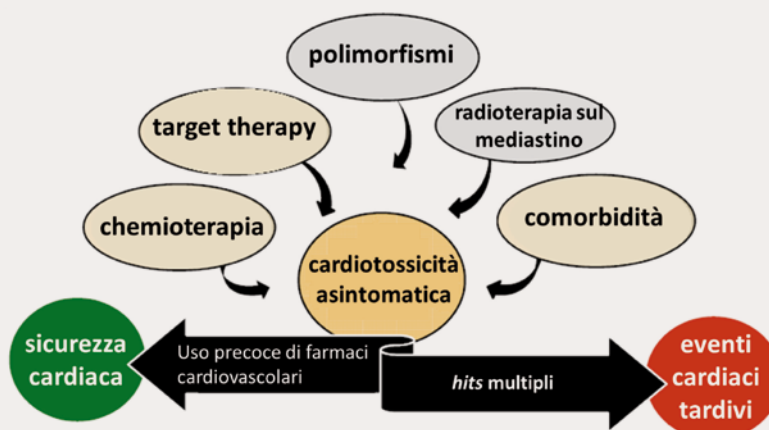


Figura 6.10 Ruolo del trattamento precoce del danno cardiaco. Numerosi fattori concorrono allo sviluppo di cardiotoxicità in pazienti trattati con farmaci antineoplastici; tale cardiotoxicità può rimanere asintomatica, e un trattamento precoce nella fase asintomatica può concorrere al mantenimento di una normale funzione cardiovascolare. Viceversa, l'accumularsi di eventi di stress, può determinare l'insorgenza di eventi cardiaci tardivi. Modificata da Minotti et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2010^[5]

Bibliografia

1. Zuppinger C, Timolati F, Suter TM. Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy. *Cardiovasc. Toxicol.* 2007; 7:61-66
2. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. The anthracyclines: Molecular advances and pharmacological developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol. Rev.* 2004;56,185-229.
3. Menna P, Salvatorelli E, Minotti G. Cardiotoxicity of antitumor drugs. *Chem. Res. Toxicol.* 2008;21,978-989.
4. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, et al. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside. *J. Clin. Oncol.* 2008;26,3777-3784.
5. Minotti G, Salvatorelli E, Menna P. Pharmacological Foundations of Cardio-Oncology. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;334,2-8.
6. Menna P, Gonzalez Paz O, Chello M, et al. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2013;11, 21-36.
7. D'Adamo DR, Anderson SE, Albritton K, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2005;23:7135-42.
8. Hasinoff BB. The cardiotoxicity and myocyte damage caused by small molecule anticancer tyrosine kinase inhibitors is correlated with lack of target specificity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;244:190-5.

Appendice

Glossario

Elenco in ordine alfabetico delle abbreviazioni usate nel testo

ACC: American College of Cardiology

ADCC: antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (citotossicità cellulomediata anticorpo-dipendente)

AHA: American Heart Association

AIFA: Agenzia italiana del farmaco

ALT: Alanina aminotransferasi

AST: Aspartato aminotransferasi

ATE: Arterial thromboembolic event (evento tromboembolico arterioso)

CT: Chemioterapia

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events

ECD: Extracellular domain (dominio extracellulare)

EcoCG: ecocardiogramma

EF: Ejection fraction (frazione di eiezione)

EGFR: Epidermal growth factor receptor (recettore per il fattore di crescita epidermico)

ER: Estrogen receptor (recettore per gli estrogeni)

HER: Human epidermal growth factor receptor (recettore per il fattore di crescita epidermico umano)

HF: Heart failure (insufficienza cardiaca)

HRQoL: Heart-Related quality of life (qualità della vita correlata alla funzione cardiaca)

ICC: Insufficienza cardiaca congestizia

LVD: Left ventricular dysfunction (disfunzione del ventricolo sinistro)

LVEF: Left ventricular ejection fraction (frazione di eiezione del ventricolo sinistro)

mRCC: Metastatic renal cell carcinoma (carcinoma renale metastatico)

MUGA: Multigated acquisition scan (angiografia con radionuclide)

NO: ossido nitrico

NRG: Neuregulina

NT pro-BNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (pro-peptide natriuretico di tipo B)

NYHA: New York Heart Association

ORR: Overall response rate (tasso di risposte globale)

OS: Overall survival (sopravvivenza globale)

pCR: Pathological complete response (risposta patologica completa)

PFS: Progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione)

RR: Relative risk (rischio relativo)

TDI: Tissue doppler imaging (tecniche di immagine del doppler tissutale)

TK: tyrosine kinase (tirochinasi)

TKI: Tyrosine kinase inhibitor (inibitore della tirochinasi)

Tnl: Troponina I

TTP: Time to progression (tempo alla progressione)

TVI: Tissue velocity imaging (tecniche di immagine della velocità tissutale)

VEGF: Vascular endothelial growth factor receptor (recettore per il fattore di crescita dell'endotelio vascolare)

VTE: Venous thromboembolic event (evento tromboembolico venoso)

