

# CARDIO- ONCOLOGIA 2017



PROGETTO SPECIALE  
"CARDIO-ONCOLOGIA" 2015-2017

 **Intermedia** EDITORE

Via Malta 12/B – 25124 Brescia  
Tel. 030.226105 – fax. 030.2420472  
intermedia@intermedianews.it – [www.medinews.it](http://www.medinews.it)

## Indice

---

Gruppo di lavoro "Cardio-Oncologia 2015-2017"	5
Consiglio direttivo nazionale AIOM	6
Consiglio direttivo AICO	7
Consiglio direttivo ICOS	8
<b>Introduzione</b>	<b>9</b>
<b>1. Gli snodi clinici decisionali sull'utilizzo delle tecniche diagnostiche per il danno cardiaco</b>	<b>11</b>
1.1 Epidemiologia (incidenza, prevalenza e fattori di rischio) e rilevanza clinica della cardiotoxicità da terapie oncologiche	11
1.2 Definizione e meccanismi di cardiotoxicità	12
1.3 Biomarcatori	15
1.4 Effettivo utilizzo nella pratica dei biomarkers in cardio-oncologia	25
1.5 A chi, come e quando ricercare il danno subclinico	28
<b>2. La valutazione del rischio preoperatorio in chirurgia oncologica</b>	<b>39</b>
2.1 Introduzione	39
2.2 Obiettivi della valutazione preoperatoria	40
2.3 Considerazioni anestesiolgiche in tema di cardio-protezione negli interventi di chirurgia oncologica	46
2.4 La chirurgia oncologica nei pazienti già sottoposti a rivascularizzazione percutanea	51
<b>3. La gestione dell'ipertensione nel paziente oncologico</b>	<b>55</b>
3.1 Farmaci oncologici e ipertensione	58
3.2 Gestione dell'ipertensione nel paziente oncologico	62
3.3 Trattare l'ipertensione con rigore ma con buon senso	65
<b>4. Cardioprotezione: update</b>	<b>69</b>
4.1 Introduzione	69
4.2 Danno da chemioterapia e terapie biologiche	70
4.3 Danno da radioterapia	76
<b>5. Le morti da cardiotoxicità: quali dati dalla letteratura?</b>	<b>85</b>
5.1 Introduzione	85
5.2 I dati nella popolazione pediatrica	86
5.3 I dati nella popolazione adulta	89
5.4 I dati provenienti da studi clinici randomizzati	92
5.5 Conclusioni	96
<b>6. Trattamento riabilitativo: esercizio fisico e alimentazione</b>	<b>101</b>
6.1 Introduzione	101
6.2 Effetti della riabilitazione cardiologica nel paziente oncologico	102
<b>A. Attività fisica</b>	
6A.1 Effetti sul rischio di cancro, studi osservazionali	102
6A.2 Effetti sulla mortalità dopo la diagnosi di cancro, studi osservazionali	103
6A.3 Effetti dell'esercizio fisico, studi di intervento	103
6A.4 Effetti dell'esercizio fisico sul danno cardiovascolare della terapia oncologica, studi di intervento	107
6A.5 Modulazioni del danno da chemioterapia da parte dell'esercizio	109
6A.6 Effetti dell'esercizio sulla qualità della vita e sul benessere psicologico	115

6A.7 Potenziali studi futuri	116
6A.8 La prescrizione dell'esercizio fisico in cardio-oncologia: una sfida per la Cardiologia Riabilitativa	118
6A.9 Parte infermieristica	124
<b>B. Alimentazione, dieta e cancro</b>	
6B.1 Introduzione	127
6B.2 Obesità, cancro e malattie cardiovascolari (vedi anche Cardio-oncologia 2015)	129
6B.3 Alimentazione e Cardio-oncologia	130
<b>7. La gestione del paziente oncologico anziano fragile</b>	<b>137</b>
7.1 Caratteristiche del paziente anziano	138
7.2 La valutazione multidimensionale geriatrica	142
7.3 Il percorso terapeutico nell'anziano	144
7.4 Conclusioni	149
<b>8. Un approccio pratico per la gestione del prolungamento del QT indotto da farmaci antitumorali</b>	<b>153</b>
8.1 Introduzione	153
8.2 Prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc) e aritmie cardiache	154
8.3 Inibitori angiogenici	158
8.4 Inibitori di ErbB2	160
8.5 Inibitori ABL	160
8.6 Inibitori delle HDAC	161
8.7 Agenti vari	162
8.8 Conclusioni	164
<b>9. Uso dei nuovi farmaci anticoagulanti orali nel paziente oncologico: update</b>	<b>169</b>
9.1 Terapia della Trombosi venosa profonda (DVT) degli arti inferiori o embolia polmonare (PE)	169
9.2 Terapia della DVT distale, isolata	169
9.3 Durata della terapia della DVT degli arti inferiori o PE in cancro in fase attiva	170
9.4 Recidiva di VTE	170
9.5 Prevenzione nel paziente che non vuole assumere anticoagulanti	171
9.6 Il ruolo della chemioterapia	171
9.7 LMWH vs terapia anticoagulante orale	172
9.8 Il ruolo dei DOA	173
9.9 Conclusioni	175
<b>10. La gestione della fibrillazione atriale nel paziente oncologico</b>	<b>177</b>
10.1 Terapia chirurgica	177
10.2 Terapia medica	177
10.3 Possibili meccanismi patogenetici che legano il cancro alla FA	179
<b>11. Valutazione cardiologica e follow-up dei pazienti arruolati nelle sperimentazioni cliniche profit (al fine di ottimizzare lo screening cardiaco nei trials)</b>	<b>189</b>
11.1 Introduzione	189
11.2 Importanza dello screening cardiologico in oncologia	190
11.3 Attuale approccio per lo screening e il follow-up cardiologico in pazienti arruolati in sperimentazioni cliniche	191
11.4 Ottimizzare la gestione cardiologica del paziente oncologico arruolato in sperimentazioni cliniche	199
11.5 Il punto di vista degli esperti	202
11.6 Conclusioni	204
<b>12. News 2017: riflessioni sulla cardiotoxicità delle nuove molecole</b>	<b>209</b>
12.1 Studi di cardio-prevenzione, lungo sopravvivenuti e tossicità a lungo termine	209
12.2 Nuovi farmaci e nuove forme di tossicità	210

## Gruppo di lavoro “Cardio-Oncologia 2015-2017”

---

**Stefania Gori**

*U.O.C. Oncologia Medica – Ospedale “Sacro Cuore – Don Calabria” Negrar (VR)*

**Enrico Barbieri**

*FACC Direttore U.O.C. Cardiologia – Ospedale “Sacro Cuore – Don Calabria” Negrar (VR)*

**Sandro Barni**

*Dipartimento Oncologico ASST BG OVEST  
Ospedale Treviglio (BG)*

**Lucia Belli**

*DH Oncologia Medica – Azienda USL 12 Viareggio (LU)*

**Mariangela Ciccarese**

*U.O. Oncologia – Ospedale “Vito Fazzi” di Lecce*

**Donatella Del Sindaco**

*U.O.C. di Cardiologia Nuovo Regina Margherita  
ASL Roma 1 – Roma*

**Pompilio Faggiano**

*U.O. Cardiologia, Spedali Civili di Brescia e  
Università di Brescia*

**Cristina Falci**

*U.O. oncologia Medica 2 – Istituto Oncologico  
Veneto di Padova*

**Jennifer Foglietta**

*U.O. Oncologia, P.O. Narni – Amelia, Terni*

**Alessandro Inno**

*U.O.C. Oncologia Medica – Ospedale “Sacro Cuore – Don Calabria” Negrar (VR)*

**Nicola Maurea**

*Direttore S.C. Cardiologia, Istituto Nazionale Tumori – IRCCS – Fondazione G. Pascale di Napoli*

**Giuseppe Mercurò**

*Direttore Dipartimento Scienze Mediche e Sanità  
Pubblica – Università di Cagliari*

**Giovanni Micallo**

*Oncologia – Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura  
dei Tumori, Fondazione Giovanni Pascale, IRCCS di  
Napoli*

**Stefano Nistri**

*ARCA – Associazioni Regionali Cardiologi  
Ambulatoriali*

**Daniela Pavan**

*S.C. di Cardiologia – Azienda per l’Assistenza  
Sanitaria n.5 “Friuli Occidentale” San Vito (PN)*

**Antonio Russo**

*Sezione di Oncologia Medica Dipartimento  
di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e  
Stomatologiche – Università degli Studi di Palermo*

**Giulia Russo**

*Centro Cardiovascolare – AAS1 Triestina*

**Paolo Spallarossa**

*Clinica di Malattie dell’Apparato Cardiovascolare,  
Ospedale Policlinico San Martino, Genova*

**Luigi Tarantini**

*U.O.C. Cardiologia, Dipartimento Medicina  
Specialistica – Ospedale San Martino ULSS 1  
Dolomiti Belluno*

**Elio Venturini**

*U.O. Cardiologia – UTIC, Servizio di Cardiologia  
Riabilitativa – Presidio Ospedaliero di Cecina –  
Azienda USL Toscana nord ovest*

## Consiglio direttivo nazionale AIOM



### **Presidente**

Carmine Pinto  
Arcispedale S. Maria Nuova - IRCCS di  
Reggio Emilia

### **Presidente Eletto**

Stefania Gori  
U.O.C. Oncologia Medica – Ospedale  
“Sacro Cuore – Don Calabria” Negrar  
(VR)

### **Segretario Nazionale**

Giordano Beretta  
Oncologia Medica – Humanitas  
Gavazzeni di Bergamo

### **Tesoriere Nazionale**

Saverio Cinieri  
U.O.C. Oncologia Medica & Breast Unit  
– ASL Brindisi

### **Consiglieri Nazionali**

Giuseppe Aprile  
U.O.C. Oncologia – Azienda ULSS 6  
“Vicenza”

Carlo Antonio Barone  
Divisione Oncologia Medica – Università  
Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Sergio Bracarda  
Dipartimento di Oncologia, U.O.C.  
Oncologia Medica – Azienda USL 8 di  
Arezzo

Massimo Di Maio  
Dipartimento di Oncologia, Università  
degli Studi di Torino – S.C.D.U.  
Oncologia Medica, A.O. Ordine  
Mauriziano, Torino

Daniele Farci  
S.C. Oncologia Medica – Ospedale  
Oncologico “A. Businco” di Cagliari

Silvia Novello  
Dipartimento di Oncologia presso  
Azienda Ospedaliero-Universitaria S.  
Luigi Gonzaga di Orbassano (TO)

Giuseppe Procopio  
S.C. Oncologia Medica – Affiliazione  
Oncologia Genitourinaria – Fondazione  
IRCCS Istituto Nazionale Tumori di  
Milano

Antonio Russo  
Sezione di Oncologia Medica  
Dipartimento di Discipline Chirurgiche,  
Oncologiche e Stomatologiche –  
Università degli Studi di Palermo

## Consiglio direttivo AICO

---



Associazione Italiana  
di CardiOncologia

### Presidente

Nicola Maurea  
*Direttore S.C. Cardiologia, Istituto  
Nazionale Tumori – IRCCS – Fondazione  
G. Pascale di Napoli*

### Vice-Presidente

Sandro Barni  
*Dipartimento Oncologico ASST BG  
OVEST Ospedale Treviglio (BG)*

### Segretario

Stefano Oliva  
*Cardiologia, IRCCS Istituto Tumori  
"Giovanni Paolo II" di Bari*

### Tesoriere

Rosario Vincenzo Iaffaioli  
*Già primario presso la S.C. di Oncologia  
Medica Addominale, Istituto Nazionale  
Tumori – IRCCS – Fondazione G.  
Pascale, Napoli*

### Consiglieri:

Claudio Arra  
*S.S.D. Sperimentazione Animale, Istituto  
Nazionale Tumori – IRCCS – Fondazione  
G. Pascale, Napoli*

Francesco Barillà  
*Dipartimento di Scienze Cardiovascolari,  
Respiratorie, Nefrologiche,  
Anestesiologiche e Geriatriche –  
Università La Sapienza di Roma*

Mauro Borzi  
*Dipartimento di Medicina dei sistemi,  
Cattedra di Cardiologia, Università degli  
Studi di Roma "Tor Vergata"*

Carmela Coppola  
*S.C. Cardiologia, Istituto Nazionale  
Tumori – IRCCS – Fondazione G.  
Pascale, Napoli*

Michelino De Laurentiis  
*U.O.C. Oncologia Medica Senologica,  
Istituto Nazionale Tumori – IRCCS –  
Fondazione G. Pascale, Napoli*

Claudia De Lorenzo  
*Dipartimento di Medicina Molecolare e  
Biotecnologie Mediche, Università degli  
Studi di Napoli Federico II*

Vincenzo Montemurro  
*Servizio di Cardiologia, Presidio "Scillesi  
d'America" – Scilla (RC)*

Luigi Padeletti  
*Dipartimento di Medicina Sperimentale  
e Clinica – Università degli Studi di  
Firenze*

Pasquale Perrone Filardi  
*Dipartimento di Scienze Biomediche  
Avanzate – Università degli Studi di  
Napoli Federico II*

## Consiglio direttivo ICOS

---



International  
Cardioncology Society

### **President**

**Giuseppe Curigliano**  
*Divisione di Sviluppo di Nuovi Farmaci  
per Terapie Innovative - Istituto Europeo  
di Oncologia di Milano*

### **Past President**

**Carlo Cipolla**  
*Divisione di Cardiologia - Istituto  
Europeo di Oncologia di Milano*

### **Vice-President**

**Daniela Cardinale**  
*Unità di Cardio-oncologia - Istituto  
Europeo di Oncologia di Milano*

### **Scientific Secretary**

**Alessandro Colombo**  
*Unità di Cardio-oncologia - Istituto  
Europeo di Oncologia di Milano*

### **Scientific Committee**

**Fabio Ciceri**  
*U.O. Oncoematologia – Ospedale San  
Raffaele di Milano*

**Tommaso De Pas**  
*Unità di Oncologia Medica dei  
Sarcomi e Timomi – Istituto Europeo di  
Oncologia di Milano*

**Aaron Goldhirsch**  
*Oncologia Medica del Melanoma e  
Sarcoma – Istituto Europeo di Oncologia  
di Milano*

**Piergiuseppe Pellicci**  
*Dipartimento di Oncologia Sperimentale  
– Istituto Europeo di Oncologia di  
Milano*

**Maria Teresa Sandri**  
*Divisione di Medicina di Laboratorio –  
Istituto Europeo di Oncologia di Milano*

**Thomas Suter**  
*Department of Cardiology – University  
Hospital – Bern*

# Introduzione

La cardio-oncologia, disciplina 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, è in continua espansione in considerazione della disponibilità crescente dei trattamenti antitumorali e dell'aumento, anche in Italia, del numero di casi prevalenti (numero di persone vive dopo una diagnosi di tumore), pari a oltre 3 milioni e trecentomila stimati per il 2017, con un incremento del 24% rispetto al 2010<sup>1</sup>.

Per tali motivi, il gruppo multidisciplinare di cardio-oncologia, al quale afferiscono le associazioni scientifiche di oncologia e di cardiologia, ha ritenuto necessario continuare la sua attività e affrontare in questo volume altri argomenti rispetto a quelli affrontati nelle precedenti edizioni "Cardio-oncologia 2011-2013" e "Cardio-oncologia 2015"<sup>2,3</sup>.

Sono quindi state prese in esame in questa edizione alcune problematiche che vanno dall'utilizzo delle tecniche diagnostiche per il danno cardiaco, alla valutazione del rischio pre-operatorio, alla gestione dell'ipertensione nel paziente oncologico, del paziente oncologico anziano fragile e del paziente con fibrillazione atriale.

Sono stati inoltre affrontati temi nuovi, di attualità, quali l'approccio per la gestione del prolungamento del QT indotto da farmaci antitumorali, l'uso dei nuovi farmaci anticoagulanti orali nel paziente oncologico e la valutazione cardiologica e il follow-up dei pazienti arruolati nelle sperimentazioni cliniche profit.

Rimangono ancora da aggiornare molti altri argomenti e tra questi la consulenza cardioncologica e l'organizzazione dell'ambulatorio di cardio-oncologia: tali aspetti, affrontati nella edizione 2015, dovranno sicuramente essere ripresi in futuro.

Ricordiamoci infatti che gli obiettivi della cardio-oncologia sono:

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

Con questo terzo volume, il gruppo multidisciplinare e multisocietario di cardio-oncologia, ha cercato ancora una volta di fornire le risposte più attuali e moderne alle numerose problematiche che di anno in anno stanno emergendo in questo ambito, problematiche legate anche all'aumento della sopravvivenza dei pazienti oncologici<sup>1</sup>.

**Stefania Gori**

*Coordinatore Progetto Cardio-oncologia 2015-2017*

## **Bibliografia**

1. I numeri del cancro in Italia 2017. [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
2. Cardio-oncologia 2011-2013. Intermedia Editore, Brescia. [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
3. Cardio-oncologia 2015. Intermedia Editore, Brescia. [www.aiom.it](http://www.aiom.it)

# 1 Gli snodi clinici decisionali sull'utilizzo delle tecniche diagnostiche per il danno cardiaco

Giorgio Faganello<sup>1</sup>, Giulia Ganci<sup>2</sup>, Giulia Russo<sup>1</sup>, Laura Massa<sup>3</sup>, Stefano Nistri<sup>4</sup>, Daniela Pavan<sup>2</sup>

## 1.1 Epidemiologia (incidenza, prevalenza e fattori di rischio) e rilevanza clinica della cardiotoxicità da terapie oncologiche

Nell'ultimo decennio, la sopravvivenza dal cancro è notevolmente aumentata grazie alla precocità di alcune diagnosi e all'innovazione terapeutica con l'introduzione di nuovi farmaci oncologici: si calcola che circa tre milioni di pazienti siano sopravvissuti a una prima diagnosi di tumore<sup>1</sup>. Ci troviamo, quindi, di fronte a un numero importante di lungo-sopravvissuti a cinque, dieci anni dalla diagnosi di cancro e a dover affrontare su questi pazienti delle problematiche cardiologiche sia legate alla terapia oncologica somministrata, sia legate al normale invecchiamento della popolazione con la presenza dei fattori di rischio cardiovascolari.

Il cancro e le malattie cardiovascolari condividono gli stessi fattori di rischio. Evidenze scientifiche suggeriscono una relazione stretta tra le due patologie. La fisiopatologia è comune e è legata a un processo di infiammazione cronica che stimola e attiva una cascata di eventi molecolari (espressione di molecole di adesione endoteliali, attivazione di leucociti e citochine varie) e attivazione della via di stress ossidativa con la perossidazione lipidica<sup>2,3,4</sup>. Molti fattori di rischio quali l'ipertensione arteriosa, l'obesità, l'ipertrigliceridemia o l'iperglicemia sono responsabili di processi infiammatori per cui possono essere ormai considerati fattori di rischio condivisi per entrambe le patologie.

L'ipertensione è un fattore di rischio noto per le malattie cardiovascolari, inducendo uno stress ossidativo sulla parete arteriosa; non è altrettanto chiaro il meccanismo per il tumore, anche se Grossman e coll.<sup>5</sup> hanno dimostrato un odds ratio in mortalità aumentato (OR 1.75) nei pazienti affetti da carcinoma renale e ipertensione se corretto per gli altri fattori di rischio. Sembra che nei pazienti ipertesi affetti da tumore vi siano elevati livelli circolanti di fattore di crescita vascolare endoteliale responsabile di neoangiogenesi<sup>6</sup>.

Il diabete mellito tipo II, da un punto di vista cardiovascolare, rappresenta un equivalente di malattia coronarica, tanto evidente è il suo ruolo nell'aterosclerosi e nella disfunzione endoteliale attraverso la stimolazione

1. Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste.

2. Struttura Complessa di Cardiologia, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n 5 "Friuli Occidentale" San Vito, Pordenone.

3. Struttura Complessa Ospedaliero-Universitaria di Cardiologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste.

4. Servizio di Cardiologia, CMSR Veneto Medica, Altavilla Vicentina, Vicenza.

del fattore di crescita insulin-like (IGF) che è responsabile della migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce<sup>7</sup>. Dai dati di una metanalisi<sup>8</sup>, elevati livelli circolanti di IGF, in concomitanza a uno stato di iperglicemia cronica, sembrano determinare un aumentato rischio per alcuni tipi di tumori.

L'obesità ha una relazione stretta con le malattie cardiovascolari e i tumori<sup>9,10</sup> attraverso la produzione da parte del tessuto adiposo di citochine pro-infiammatorie e di ormoni come l'interleuchina-6, TNF- $\alpha$  e PCR con proprietà anti-apoptotiche e pro-angiogenesi<sup>11</sup>. Anche il fumo e la dislipidemia sono fattori di rischio per patologie cardiovascolari e tumorali, in quanto stimolano processi infiammatori e stress ossidativo.

Tutti questi fattori di rischio, oltre a esporre il soggetto a un rischio aumentato di sviluppare malattie cardiovascolari o tumore, sono i maggiori determinanti della tossicità della terapia oncologica. È noto come la cardiotossicità dovuta al trattamento oncologico vada a impattare sulla sopravvivenza e morbilità dei pazienti oncologici sopravvissuti. Il Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), che include pazienti trattati con chemioterapia e radioterapia, nei 35 anni successivi di follow-up mette in evidenza un aumento di 5 volte di rischio di infarto o malattie cerebrovascolari se confrontati con una popolazione sana. E tale rischio è di gran lunga maggiore se il paziente sviluppa dislipidemia, ipertensione, obesità e diabete mellito<sup>12</sup>. In questo gruppo di pazienti una diagnosi precoce e un trattamento adeguato dei rispettivi fattori di rischio può ridurre sostanzialmente il rischio di sviluppare prematuramente una patologia cardiovascolare.

## 1.2 Definizione e meccanismi di cardiotossicità

Si definisce cardiotossicità la tossicità che colpisce il cuore durante un trattamento oncologico<sup>13</sup>. Quando si parla di cardiotossicità viene alla mente immediatamente la disfunzione ventricolare sinistra, che è una delle manifestazioni della cardiotossicità. L'avvento dei farmaci biologici e l'attenzione al monitoraggio di tali terapie ha slatentizzato altri effetti collaterali dall'ipertensione arteriosa al tromboembolismo venoso e arterioso, dall'ischemia alle aritmie cardiache e ha costretto cardiologi e oncologi a collaborare per una migliore gestione della terapia e dei suoi effetti collaterali (TABELLA 1).

### La tossicità da antracicline

I farmaci più comunemente noti sono le antracicline: sono antibiotici che determinano un danno al DNA cellulare. Sono stati introdotti negli anni '60 e ancora oggi rappresentano il regime chemioterapico più utilizzato nei linfomi, nel tumore della mammella e del polmone a piccole cellule. Il suo meccanismo d'azione è stato studiato in maniera estesa, ma ancora oggi non è ben chiaro<sup>14</sup>: si ipotizza la morte cellulare da attivazione dei radicali liberi di ossigeno (ROS) generati da una reazione chimica dipendente dal ferro che provocherebbero una perossidazione della membrana del miocita con l'ingresso di calcio all'interno dello spazio intracel-

Terapia	Effetto cardiovascolare
Antraciclina	Disfunzione ventricolare sinistra / Scompenso cardiaco Aritmie cardiache
Trastuzumab	Disfunzione ventricolare sinistra / Scompenso cardiaco
Inibitori VEGF	Ipertensione arteriosa, Tromboembolismo arterioso
Inibitori delle tirosin-kinasi	Ipertensione arteriosa, Tromboembolismo Disfunzione ventricolare sinistra / Scompenso cardiaco Aritmie Cardiache
Fluoropirimidine	Ischemia miocardica, Aritmie Cardiache Disfunzione Ventricolare sinistra
Radioterapia	Pericardite / Versamento pericardico Valvulopatia, Coronaropatia

TABELLA 1

lulare che porta a un danno miocitario permanente. Un altro meccanismo di tossicità chiamato in causa è il coinvolgimento dell'enzima topoisomerasi II $\beta$ , che insieme all'antraciclina lega il DNA cellulare e ne determina la morte rompendo il DNA. I cardiomiociti adulti esprimono questo enzima. Da questo, sembra che il dexrazosano, un chelante del ferro, inibisca il meccanismo di azione delle antraciclina<sup>15</sup>. È noto che il danno da antraciclina è dose-dipendente, è più frequente nei pazienti molto giovani o anziani (età <5 anni o >65 anni), in chi ha ricevuto una precedente irradiazione al torace e quelli con malattia cardiaca nota o presenza di fattori di rischio cardiovascolari. La tossicità si può esprimere in maniera acuta o cronica e è una forma di danno "permanente", non reversibile<sup>16</sup>.

#### Tossicità da "target therapy"

Trastuzumab e gli agenti con target il recettore HER2 sono una nuova generazione di molecole che legano il recettore HER2/neu (noto anche come Erb-b2). Il trastuzumab è un anticorpo monoclonale che blocca il recettore HER2/neu per il fattore di crescita dell'epidermide. Attraverso l'inibizione del recettore del fattore di crescita dell'epidermide viene a mancare la fosforilazione delle tirosin-kinasi intracellulari che sono necessarie per la crescita e la sopravvivenza cellulare. Sembra che il meccanismo di cardiotossicità sia dovuto all'inibizione diretta del recettore Erb-b2 per il suo ligando – la neuregulina – che è presente nei cardiomiociti<sup>17</sup>. La cardiotossicità da trastuzumab si manifesta con una disfunzione ventricolare sinistra asintomatica o scompenso cardiaco. Rispetto al danno da antraciclina, quello del trastuzumab è un danno reversibile. Anche in questo caso vi sono dei fattori predisponenti quali età >50 anni, pazienti con malattie cardiache pre-esistenti o ipertensione arteriosa, presenza di funzione sistolica ai limiti inferiori (FE tra 50-55%), precedente terapia con antraciclina<sup>18</sup>. Un'altra piccola molecola orale che ha come bersaglio Her2 è il la-

patinib, un doppio inibitore delle tirosin-kinasi sia del recettore Her2/neu sia del recettore per il fattore di crescita dell'epidermide. Il Pertuzumab è un altro agente che inibisce il recettore Her2/neu creato per sorpassare la "resistenza" delle cellule endoteliali al trastuzumab dovute alla formazione di eterodimeri di Her2/Her3<sup>19</sup>. Nella pratica clinica è ormai consolidato il monitoraggio della funzione sistolica ventricolare durante il trattamento con tali farmaci (soprattutto trastuzumab).

### Gli inibitori delle tirosin-chinasi e dell'angiogenesi

Il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF, vascular endothelial growth factor) gioca un ruolo essenziale nell'angiogenesi, nella vasodilatazione, nella sopravvivenza delle cellule endoteliali e nella funzione cardiaca<sup>20</sup>. La sua inibizione in campo oncologico ha una fondamentale importanza nella crescita e nello sviluppo tumorale. Dal lato cardiologico, inibire il VEGF determina un aumento dei valori di pressione arteriosa, promuove il tromboembolismo arterioso (ictus, attacchi ischemici, infarti etc.) e disfunzione cardiaca (anche se meno frequente). L'ipertensione arteriosa rappresenta l'effetto collaterale più frequente, è dose dipendente, essendo presente soprattutto in pazienti che assumono alti dosaggi di anti-VEGF. Sembra che alcuni polimorfismi del VEGF siano associati al rischio di indurre ipertensione arteriosa, così come a una risposta efficace alla terapia, tanto da ipotizzare che la presenza di ipertensione arteriosa sia un marker di risposta al trattamento<sup>21</sup>. Molti sono i meccanismi chiamati in causa per spiegare la risposta ipertensiva al trattamento con anti-VEGF, l'inattivazione di eNOS (la sintetasi dell'ossido nitrico endoteliale), la cui attivazione da parte del VEGF è responsabile di vasodilatazione<sup>22</sup>, l'aumento della stiffness e delle resistenze vascolari<sup>23</sup>. I pazienti in trattamento con anti-VEGF hanno un rischio triplo di sviluppare un evento tromboembolico arterioso, attraverso un danno microvascolare e potenziando la trombosi. A questo gruppo di terapia si associano anche gli inibitori delle tirosin-kinasi, piccole molecole la cui interazione con il sistema cardiovascolare è ancora più complessa, essendo poco selettive se confrontate con gli anticorpi monoclonali. Alcuni di essi, quali il sunitinib, possono essere causa di disfunzione ventricolare sinistra, alterando i meccanismi di adattamento del cuore al sovraccarico di pressione e determinando un rimodellamento cardiaco negativo<sup>24</sup>. In modelli animali e in vitro è stato dimostrato che l'azione tossica degli inibitori delle tirosin-kinasi è causata da un danno mitocondriale e da apoptosi dei cardiomiociti. Tali farmaci inibiscono molte tirosin-kinasi, tra cui il fattore di crescita derivato-piastrinico (PDGFR: platelet-derived growth factor)<sup>25</sup>.

### Tossicità da radioterapia

La radioterapia ha migliorato la sopravvivenza in numerosi tipi di tumori, quali linfomi, mammella, polmone e tumori del collo. Tuttavia, la radioterapia può indurre cardiotossicità attraverso varie manifestazioni, sia in acuto sia in cronico. In acuto, la forma di tossicità cardiaca più frequente è la pericardite o il versamento pericardico. In cronico, i danni da ra-

dioterapia possono manifestarsi anche a distanza di 10-15 anni con forme di pericardite costrittiva, cardiomiopatie (soprattutto restrittive), alterazioni valvolari, coronaropatia, oltre a malattia vascolare periferica, dis-autonomie<sup>26</sup>. L'incidenza e la severità del danno dipendono dalla dose radiante, dal volume esposto, l'età giovane, la concomitante terapia adiuvante e la presenza di fattori di rischio cardiovascolari.

Oggi le tecniche usate in radioterapia sono cambiate rispetto a quelle usate fino agli anni '90. Per esempio, le donne radiotrattate dopo il 1979 hanno una maggiore incidenza di valvulopatie e scompenso cardiaco rispetto alle non radiotrattate<sup>27</sup>. Anche i pazienti radiotrattati per il linfoma di Hodgkin tra il 1965 e il 1995 hanno un rischio tre-cinque volte maggiore di sviluppare scompenso cardiaco o coronaropatia nel follow-up<sup>28</sup>.

La fisiopatologia del danno da radioterapia non è ancora del tutto chiara. L'istologia evidenzia una sostituzione fibrotica del miocardio, delle valvole e del pericardio colpiti dalla terapia. Dati sperimentali suggeriscono che vi sia un danno indiretto sulle cellule miocardiche attraverso un danno del microcircolo e macrovascolare: dopo qualche ora dalla radioterapia le arterie di piccola e media dimensione presentano un'attivazione dell'infiammazione; nelle fasi più tardive (dopo qualche giorno) vi è una distruzione del lume capillare. Le alterazioni del microcircolo conducono a ischemia e fibrosi<sup>29</sup>. Le valvole più colpite sono quelle di sinistra, la teoria del microcircolo non può essere qui applicata perché le valvole sono prive di vascolarizzazione, ma è noto che vi è una trasformazione fibrotica<sup>30</sup>.

Oggi la simulazione tomografica permette di escludere il cuore dal fascio radiante; la posizione supina, il "gating" respiratorio riducono l'esposizione cardiaca nei pazienti trattati con radioterapia per tumori alla mammella<sup>31</sup>.

### 1.3 Biomarcatori

I biomarker cardiaci sono stati ampiamente studiati come primi rivelatori di tossicità cardiaca derivante da terapie antitumorali. Gli ultimi 15 anni sono stati testimoni di una crescita in campo terapeutico oncologico con la nascita di nuove formulazioni efficaci. Molte di queste, purtroppo, sono associate a cardiotossicità<sup>32,33</sup>. Tradizionalmente, è stata rilevata tossicità cardiaca subclinica valutando la riduzione di frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) con l'uso di una ecocardiografia o imaging. Anche se utile, questa strategia è limitata da 2 fattori:

- danno miocardico significativo quando già il calo della FEVS è evidente
- l'imaging è costoso, richiede tempo, e è poco pratico quando viene utilizzato come modalità di screening.

Una strategia alternativa, potenziale per la diagnosi precoce della tossicità miocardica è il dosaggio dei biomarcatori cardiaci. Teoricamente, questa strategia offre vantaggi rispetto all'imaging come strumento di screening perché è meno costoso, più facile da effettuare, e ha il potenziale per misurare la tossicità prima ancora che si manifesti all'ecocardiogram-

ma (per es. con riduzione della FEVS). L'interpretazione dei dati, inoltre, non dipende dall'esperienza dell'operatore, eliminando il problema della variabilità intra e inter-osservatore. L'utilizzo integrato dell'imaging e dei biomarcatori circolanti può aiutare a determinare il rischio di base di cardiotoxicità e identificare i pazienti che potrebbero trarre beneficio dal monitoraggio cardiaco o da strategie cardioprotettive.

### Troponina

La troponina è un complesso proteico composto da 3 subunità:

- *troponina I* (TnI), che inibisce il legame actomiosinico;
- *troponina C* (TnC), che in presenza di calcio sposta la TnI bloccando l'effetto inibitore di quest'ultima;
- *troponina T* (TnT) che è legata alla tropomiosina e ha una funzione di amplificatore di segnale.

La troponina, insieme all'actina e alla tropomiosina, concorre alla formazione del filamento sottile del muscolo striato. Mentre la TnC è comune a tutti i tipi di cellula muscolare striata, le TnI e TnT hanno un'isoforma specifica per la fibrocellula miocardica. Entrambe le troponine cardiache hanno la stessa precocità del CK-MB (4-6 ore dopo l'insorgenza dei sintomi), raggiungono il picco dopo 14-36 ore e tornano ai livelli di normalità dopo 5-9 giorni (cTnI) o dopo 12-14 giorni (cTnT). La troponina (TnI) cardiaca è comunemente utilizzata nella diagnosi di sindrome coronarica acuta<sup>34</sup>. Tuttavia, qualsiasi insulto al miocardio che si traduce nella morte delle cellule del miocardio, lesioni o aumento della permeabilità della membrana può portare a elevazioni dei livelli di Tn<sup>35</sup>. Considerata la migliorata sensibilità del test, oggi è possibile riscontrare livelli di Tn misurabili in un dato tempo, in individui sani, anche se in genere sono livelli estremamente bassi<sup>36</sup>. Nonostante questo, più studi hanno sostenuto che l'innalzamento della troponina è un fattore predittivo di una successiva disfunzione ventricolare sinistra<sup>34,37,38,39</sup> in pazienti trattati con farmaci antineoplastici, stratificando il rischio cardiaco a breve e a lungo termine dei pazienti oncologici<sup>40</sup>.

### Troponina e Antracicline

L'elevazione TnI è presente in un terzo dei pazienti trattati con antracicline ad alte dosi e è associata con il grado di disfunzione ventricolare sinistra<sup>41,42</sup>. La cardiotoxicità da antracicline è ben nota e in un'ultima analisi può condurre a insufficienza cardiaca<sup>43,44</sup>. La doxorubicina, è l'antraciclina più correlata a cardiotoxicità, rispetto all'epirubicina e all'idarubicina<sup>45</sup>. La severità e il danno miocardico sono proporzionali alla dose cumulativa ricevuta<sup>46</sup>. La doxorubicina, per esempio è associata al 3-5% dell'incidenza di scompenso cardiaco congestizio quando la dose è di 400 mg/m<sup>2</sup>, tra 7-26% quando si somministrano 550 mg/m<sup>2</sup>, tra 18-48% di incidenza quando la dose è di 700 mg/m<sup>2</sup><sup>47</sup>. È difficile stimare la reale incidenza della cardiotoxicità indotta da antracicline perché gli studi a disposizione hanno utilizzato metodi diversi per la misurazione della funzione cardiaca e pazienti eterogenei con diverse età, comorbilità e fattori di rischio

cardiovascolari. Ma un recente studio di Cardinale et al.<sup>48</sup> su 2.625 pazienti seguiti per 5 anni, mostra che l'incidenza di cardiotoxicità è del 9% (tot 226 pz) di cui il 98% (221 pz) dei casi la sviluppa entro un anno. In un altro studio, in pazienti con livelli di TnI superiore a 0,5 ng/ml, nel 33% dei casi la cardiotoxicità si verifica subito dopo la somministrazione di antracicline, nel 27% a 12 ore e il 25% degli aumenti si verifica entro 24 ore, e questi erano predittivi di diminuzione FEVS a 1 mese<sup>49, 50</sup>. Valori elevati di TnI sono predittivi di cardiotoxicità, soprattutto per incrementi del valore tra una visita e l'altra, indipendentemente dai valori basali<sup>51</sup>. Il dosaggio, dunque, della TnI consente di iniziare la terapia cardioprotettiva (ACE-inibitori e beta bloccanti) consentendo, in buona parte dei pazienti, la ripresa della funzione sistolica<sup>51</sup>.

Dalle esperienze pubblicate negli ultimi 10 anni, è ormai dimostrato che un rilascio persistente di troponine a distanza di 1 mese dal termine del trattamento con antracicline ad alte dosi è un parametro affidabile per l'identificazione dei pazienti a rischio, avendo un soddisfacente valore predittivo positivo, ma soprattutto un elevato valore predittivo negativo (in alcuni studi prossimo al 100%). Risultati meno chiari si sono osservati in pazienti trattati con dosi medie o basse di antracicline, nei quali un significativo rilascio di troponina è stato osservato raramente e senza che questo correlasse con la futura disfunzione sistolica o diastolica.

Le antracicline, somministrate insieme a trastuzumab nella terapia del cancro mammario Her2+, possono causare una diminuzione della funzione ventricolare sinistra, del tutto o in parte reversibile se diagnosticata e trattata subito. Il picco di rilascio enzimatico sarebbe stato identificato a 2 e 4 mesi dall'avvio della terapia, con una buona capacità di predire il calo di FE nei mesi successivi.

### Troponina e Trastuzumab

È un anticorpo monoclonale contro il recettore 2 del fattore di crescita umano epidermico (HER2), utilizzato per il trattamento del cancro al seno associato a una sovra espressione di recettori HER2 (fino al 30% di tutto il seno nei casi di cancro), una variante della malattia generalmente associata a una prognosi infausta<sup>52</sup>. Allo stato attuale, trastuzumab è considerato parte della terapia standard per il carcinoma mammario avanzato e non. Il suo utilizzo, tuttavia, ha portato a un'inaspettata elevata incidenza di cardiotoxicità, come disfunzione asintomatica ventricolare sinistra, o insufficienza cardiaca conclamata. Se la cardiotoxicità da antracicline è ben accertata, quella derivante dall'utilizzo di trastuzumab è ancora oggetto di controversie<sup>34</sup>. Cinque studi sono stati pubblicati fino a oggi che esaminano il ruolo del monitoraggio della troponina per la rilevazione di cardiotoxicità indotto da trastuzumab<sup>38,41,53,54,55</sup> i cui risultati sono riassunti nella **TABELLA 2**. 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 e è reversibile. Tale cardiotoxicità è definita di tipo II, per distinguerla da quella di tipo I indot-

Studio	n°pz	Troponina ng/ml	Soglia di rilevazione ng/ml	Limite superiore	Soglia di positività ng/ml
Ky <sup>5</sup>	78	I	0,014	0,045	NA (variabile continua)
Sawaya <sup>4</sup>	81	I	0,0005 (ultrasensibile)	0,048	0,03
Morris <sup>9</sup>	95	I	0,04-0,06	<0,06	0,04-0,06
Fallah-Rad <sup>8</sup>	42	T	0,005	0,014	0,01
Cardinale <sup>7</sup>	251	I	0,03	0,07	0,08

**TABELLA 2**

NA: non applicabile - FE: frazione di eiezione

ta da antracicline<sup>56</sup>. La cardiotoxicità indotta da Trastuzumab, in tali studi, è stata definita come una diminuzione della FEVS superiore a 10 unità percentuali fino a un valore al di sotto del limite inferiore del range di normalità, mentre la risoluzione della cardiotoxicità indotta da Trastuzumab come aumento della FEVS sopra il 50%. Quattro studi su cinque hanno utilizzato la TnI; le soglie di positività, espresse in ng/ml, dipendevano dal laboratorio. Alla luce dei dati conclusivi, la Tn è risultata essere predittore di cardiotoxicità, specie se ancora positiva dopo 3 mesi dalla somministrazione di antracicline.

Riassumendo, elevazioni significative della troponina sembrano verificarsi quasi esclusivamente in pazienti in terapia con trastuzumab pretrattati con antracicline entro i primi 2-3 mesi per poi normalizzarsi entro 3 mesi, indipendentemente dalla continuazione della terapia con trastuzumab o dall'inizio di terapia cardiologica (beta bloccanti o ace-inibitori). Da ciò consegue che il danno miocardico, possibilmente, non derivi dalla terapia con trastuzumab ma sia antracicline-mediato. Questa teoria è supportata dal fatto che si osservano molte elevazioni della troponina prima dell'inizio della terapia con trastuzumab<sup>53</sup> e da precedenti dati che dimostrano che l'elevazione della troponina post-antracicline può persistere per mesi<sup>42,57</sup>. In alternativa, è possibile che la somministrazione di antracicline abbia reso più vulnerabile il tessuto miocardico all'azione cardiotossica del trastuzumab<sup>58</sup>.

Tale meccanismo è biologicamente plausibile dato che l'espressione

Definizione di cardi tossicità	Frequenza di rilevazione	Risultati
FE $\downarrow$ $\geq$ 10% (o $\geq$ 5% con sintomi con valori di FE <55%)	di base e dopo antraciclina (3 mesi)	La Tn è predittiva di cardi tossicità se dopo 3 mesi dalla somministrazione di antraciclina la Tn > 0,106 ng/ml
FE $\downarrow$ $\geq$ 10% (o $\geq$ 5% con sintomi con valori di FE <55%)	ogni 3 mesi	La Tn è predittiva di cardi tossicità se se era positiva (>0,03) dopo 3 mesi al completamento della terapia con antraciclina
NA (FE misurata come variabile continua)	ogni 2 settimane durante i primi due mesi; poi ogni 3 mesi	Il 60% dei pazienti ha almeno un valore di Tn positivo e che il valore più alto di Tn non è correlato alla LFVE
FE $\downarrow$ $\geq$ 10% (o $\geq$ 5% con sintomi con valori di FE <55%)	ogni 3 mesi	Nessun aumento di Tn
FE $\downarrow$ $\geq$ 10% (o $\geq$ 5% con valori di FE <50%)	ogni 3 settimane	La Tn è predittiva di cardi tossicità; valori positivi si riscontrano specie dopo 2 mesi dalle antraciclina e si riducono entro 3 mesi dalla fine del trastuzumab

Her2 del miocardio aumenta subito dopo la somministrazione di antraciclina. La cardi tossicità indotta da antraciclina è mediata principalmente dalla generazione di specie reattive dell'ossigeno e è accompagnata da un aumento del sovraccarico dei cardiomiociti e apoptosi, un processo irreversibile<sup>37,56</sup>. Alcuni studi<sup>37,38</sup> dimostrano come l'aumento di troponina si verifichi dopo il trattamento con antraciclina e, comparando il loro valore prima di qualsiasi altro trattamento, sottolineano il ruolo cruciale di queste nello sviluppo di cardi tossicità. I pazienti trattati con trastuzumab in monoterapia hanno mostrato una minore incidenza di cardi tossicità rispetto a quelli trattati con trastuzumab in combinazione con altri agenti<sup>53</sup>.

La possibilità di identificare i pazienti a rischio di cardi tossicità con l'uso della troponina fornisce il razionale per strategie farmacologiche preventive in pazienti selezionati, riservando una stretta sorveglianza cardiologica ai pazienti che abbiano un valore di Tn positivo durante il trattamento chemioterapico. In questo modo è possibile mettere in atto in maniera precoce strategie preventive terapeutiche in una fase in cui la cardi tossicità è ancora prevenibile. La terapia cardine cardioprotettiva consiste nel somministrare precocemente ACE-inibitori e/o beta bloccanti. I primi attenuano lo stress ossidativo e la fibrosi interstiziale, migliorano il metabolismo del cardiomiocita e la funzione mitocondriale<sup>59</sup>. I secondi, anche se gli esatti meccanismi di cardioprotezione con beta-bloccanti devono ancora essere delineati, riducono la mortalità nei pazienti con funzione sistolica compromessa, riducendo, inoltre, lo stress ossidativo.

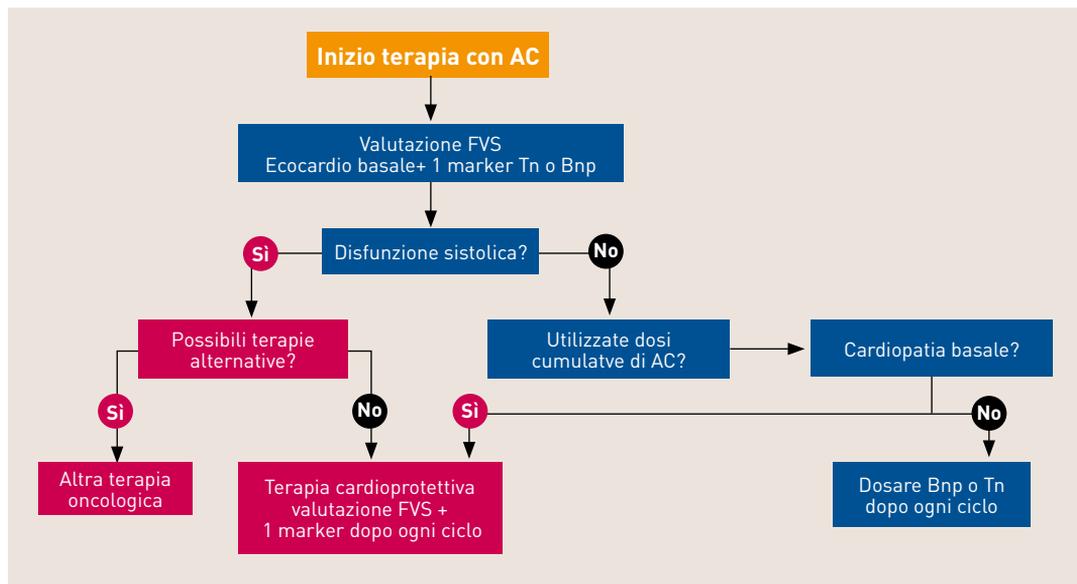


FIGURA 1

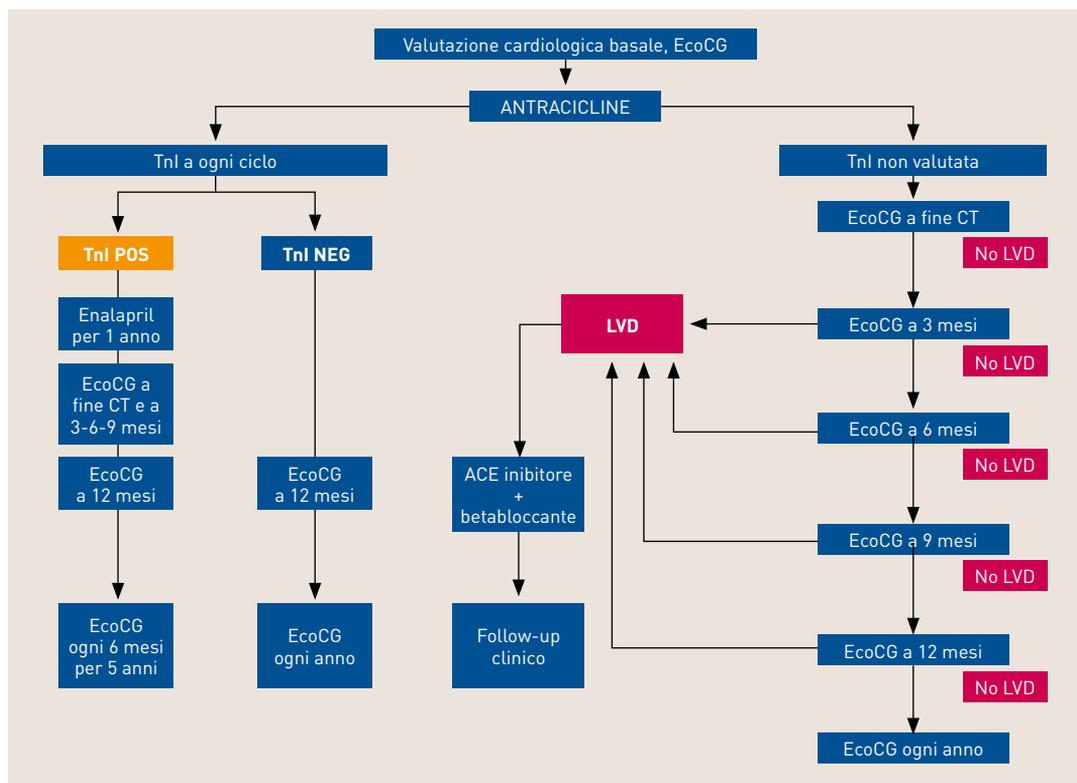


FIGURA 2

In conclusione, ad oggi non esiste una chiara e robusta raccomandazione per l'utilizzo routinario della tn come marker. Tuttavia, la misurazione dei livelli di Tn immediatamente prima e dopo ogni ciclo di trattamento sembra essere sufficientemente efficace e è ragionevolmente trasferibile dalla ricerca alla pratica clinica quotidiana. Le **FIGURE 1 e 2** illustrano l'algoritmo proposto dalla European Society for Medical Oncology per la gestione della cardiotossicità in pazienti trattati con AC<sup>47</sup>. Quando si utilizza la determinazione di TnI durante il trattamento con antracicline, in caso di positività è opportuno instaurare rapidamente un trattamento. Se, invece, si decide di non dosare la TnI durante il trattamento, l'esecuzione di ecocardiogrammi standard seriati durante la chemioterapia è raccomandabile, malgrado la ridotta sensibilità nel calcolo della FEVS e il fatto che il deterioramento della funzione sistolica avvenga raramente durante il trattamento. D'altra parte, è di fondamentale importanza il follow-up ecocardiografico a intervalli regolari dopo la fine del trattamento con l'obiettivo di individuare un'eventuale riduzione della FEVS.

### Peptidi Natriuretici Atriali

I peptidi natriuretici cardiaci sono ormoni prodotti dal miocardio coinvolti nel mantenimento dell'omeostasi corporea e del rimodellamento cardiovascolare. Il BNP (brain natriuretic peptide) è un ormone prodotto dai ventricoli cardiaci in risposta alla dilatazione eccessiva o ad aumento di stress della parete ventricolare. Ha azione natriuretica, diuretica, rilassante le cellule muscolari lisce della parete dei vasi e inibisce il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Tali caratteristiche lo identificano quale marcatore di disfunzione dei ventricoli cardiaci. Insieme con altri peptidi natriuretici, peptide natriuretico atriale (atrial natriuretic peptide, ANP) e peptide natriuretico di tipo C, rappresenta un importante marker neuromorale di insufficienza cardiaca in condizioni di scompenso cardiaco, dilatazione delle camere, sovraccarico di circolo<sup>60</sup>. Lo sviluppo delle conoscenze riguardanti il significato fisiopatologico dei peptidi natriuretici atriali, e la scoperta dei meccanismi neuro-ormonali alla base dello scompenso cardiaco, hanno portato a ipotizzare e poi confermare che tali mediatori sono utili nella gestione di molte patologie cardiovascolari, e in particolar modo nell'insufficienza cardiaca<sup>61</sup>. Il dosaggio del BNP è divenuto uno strumento indispensabile nella gestione del paziente con scompenso cardiaco (SC), tanto da essere inserito nelle ultime linee guida per diagnosi e trattamento dello SC cronico. Secondo tali linee guida, in presenza di valori di BNP <100 pg/ML o NT-proBNP <300 pg/mL, difficilmente si può essere in presenza di uno SC<sup>62</sup>. Poiché nella forma cronica di cardiotossicità si sviluppa una cardiomiopatia dilatativa con riduzione della funzione miocardica, il passo successivo è stato quello di verificare se questi ormoni potessero essere impiegati come marcatori precoci di danno cardiaco indotto da chemioterapici.

### BNP e Antracicline

Il primo studio che ha valutato tale correlazione, in particolare la cardiotossicità indotta da antracicline, risale al 1998<sup>63</sup> e è stato condotto su un

Paziente	BNP basale	Max Bnp	LVEF (%) basale	LVFE (%) al termine	Eventi cardiaci
1	34	123	56	51	Scompenso cardiaco (SC)
2	80	322	63	31	Sindrome coronarica acuta
3	12	113	53	52	Artimia sintomatica
4	44	118	58	57	Aritmia sintomatica
5	65	306	56	nd	Aritmia sintomatica
6	54	117	60	60	Scompenso cardiaco (SC)
7	17	122	78	63	Sindrome coronarica acuta
8	27	353	62	25	Scompenso cardiaco (SC)
9	32	113	59	60	Scompenso cardiaco (SC)
10	22	155	56	37	Aritmia sintomatica/SC
11	264	264	64	63	Scompenso cardiaco (SC)

TABELLA 3

campione di 27 pazienti con tumori ematologici, sottoposti a dosaggi seriali di BNP. La maggior parte dei pazienti ha mostrato incrementi transitori (picco a 3 a 7 giorni). I pazienti con aumenti persistenti hanno avuto una prognosi infausta, dimostrando, dunque, che i livelli di BNP molto probabilmente riflettono la tolleranza cardiaca all'agente cardiotossico. Lo studio ha aperto la strada a una moltitudine di pubblicazioni sull'argomento. I primi dati che hanno documentato un ruolo predittivo dell'NT-proBNP derivano da uno studio prospettico condotto su 52 pazienti affetti da tumori sia solidi sia ematologici trattati con chemioterapia ad alte dosi<sup>64</sup>. I pazienti sono stati sottoposti a un regolare monitoraggio delle funzioni sistolica e diastolica ventricolare tramite ecocardiografia (prima del trattamento, 4 mesi dopo, dopo 1 anno dalla fine della chemioterapia), e alla misurazione delle concentrazioni di NT-proBNP in 6 tempi diversi di campionamento (al basale e al termine dell'infusione della chemioterapia e successivamente a 12, 24, 36, 72 h dal termine del ciclo). Solo i pazienti con persistente aumento NT-proBNP a 72 ore dopo la fine della chemioterapia ad alte dosi (HDC) ha sviluppato una qualche forma di insufficienza cardiaca durante i 12 mesi di osservazione. Lo studio si conclude con l'ipotesi che una valutazione del suddetto marcatore possa essere d'aiuto nella prevenzione della disfunzione ventricolare. Questi risultati trovano conferma in uno studio più recente<sup>46</sup> dove sono stati arruolati 109 pazienti. I biomarker cardiaci (TnI, BNP) sono stati misurati prima e entro 24 ore dopo il completamento della somministrazione di antracicline per ogni ciclo della terapia. La FEVS è stata calcolata, tramite l'ecocardiografia, al basale e al completamento della chemioterapia (comunemente a 6 o 12 mesi) o basato su sospetto clinico di un evento cardiaco. Dei 109 pazienti arruolati, il 10% è andato incontro a un evento cardiaco (TABELLA 3); tutti questi pazienti avevano almeno un valore di BNP valore >100 pg/mL prima dell'evento cardiaco. Una significativa

riduzione della FEVS si è verificata in solo 3 dei 10 pazienti (30%) con un evento cardiaco. Questo studio suggerisce che, tra i biomarcatori cardiaci, il BNP può essere un utile strumento di screening per individuare i pazienti a rischio di eventi cardiovascolari. L'utilizzo integrato della valutazione di sintomi, esame obiettivo, analisi di laboratorio (compreso il dosaggio del BNP) e ecocardiografia aumenta la sensibilità nella diagnosi precoce di cardiotossicità rispetto al singolo utilizzo della FEVS. Contrariamente, uno studio recente<sup>65</sup> sulla diagnosi precoce di cardiotossicità indotta da antracicline è stato progettato con l'intento di valutare l'utilità della troponina cardiaca T (cTnT) e la stima NT-ProBNP per prevenire la disfunzione cardiaca antracicline-mediata. In questo studio prospettico sono stati arruolati 33 pazienti con diagnosi istologica di cancro mammario che dovevano ricevere un trattamento chemioterapico multi-farmaco contenente antracicline. È stata effettuata valutazione cardiaca di base mediante ecocardiografia (ECHO) e biomarcatori come la troponina cardiaca T (cTnT) e N Terminal- pro peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a dosaggio di TnT e di NT-ProBNP entro le 24 ore di ogni ciclo di chemioterapia e sono stati seguiti dopo 6 mesi dall'inizio della chemioterapia. 32 pazienti hanno mostrato un aumento dei livelli di NT-proBNP almeno una volta durante il ciclo di chemioterapia. 4 pazienti presentavano livelli di NT-ProBNP persistentemente aumentati a ogni ciclo di chemioterapia a base di antracicline. 14 pazienti avevano valori che fluttuavano poco sopra il limite superiore, cioè 125 pg/ml, mentre 15 pazienti hanno mostrato alternativamente fasi in cui i valori di pro-BNP aumentavano o diminuivano di parecchio sopra il limite. Un solo paziente non ha mai mostrato alcun aumento anomalo Pro-BNP durante la chemioterapia. Nessuno di questi, in conclusione, ha riportato a 6 mesi cambiamenti significativi della funzione sistolica. In un altro studio condotto su 100 adulti trattati con antracicline e monitorati per un periodo superiore a un anno<sup>66</sup> non è stata osservata, nei 15 pazienti che hanno sviluppato un evento cardiaco, alcuna variazione dei livelli sierici di NT-proBNP, né un precoce innalzamento dei livelli di NT-proBNP si è associato allo sviluppo di alcuna disfunzione sistolica. Nel contesto della chemioterapia, il BNP e NT-proBNP possono essere utili, ma il loro ruolo nella sorveglianza di routine per definire il paziente oncologico ad alto rischio non è ancora stabilito. La ricerca futura deve determinare la tempistica ottimale di misurazione del biomarker per varie chemioterapie e confermare limiti massimi per ogni saggio per guidare al meglio i clinici<sup>47,67</sup>.

### **BNP e Trastuzumab**

Meno definita è l'informazione dei PNC nella cardiotossicità indotta da anticorpi monoclonali. Pochi studi, su piccole popolazioni, principalmente pazienti con carcinoma mammario trattate con trastuzumab, hanno prodotti risultati contrastanti<sup>68,69</sup>. Infatti, se alcuni studi hanno definito il dosaggio dell'NT-proBNP un promettente strumento nella gestione del paziente trattato con trastuzumab, altri non hanno confermato alcun ruolo

Metodica	Tecnica	Parametri diagnostici	Vantaggi	Limitazioni
ECOCARDIOGRAFIA	FEVS 2D (Simpson biplana)	riduzione della FEVS $\geq 10$ punti percentuali fino a un valore al di sotto del limite inferiore del range di normalità	Popolare, semplice, riproducibile,	Basata su assunzioni geometriche, operatore-dipendente, richiede immagini ottimali
	FEVS 3D	riduzione della FEVS $\geq 10$ punti percentuali fino a un valore al di sotto del limite inferiore del range di normalità	Non basata su assunzioni geometriche, ottima accuratezza, riproducibile	richiede immagini ottimali, ridotta disponibilità
	FEVS 2D con m.d.c.	riduzione della FEVS $\geq 10$ punti percentuali fino a un valore al di sotto del limite inferiore del range di normalità	Ridotta variabilità inter-osservatore, riproducibile, adatta a finestre ecocardiografiche subottimali	Elevati costi, utilizzo di m.d.c.
	FEVS 3D con m.d.c.	riduzione della FEVS $\geq 10$ punti percentuali fino a un valore al di sotto del limite inferiore del range di normalità	Non basata su assunzioni geometriche, adatta a finestre ecocardiografiche subottimali	Elevati costi, ridotta disponibilità, utilizzo m.d.c., dati di accuratezza controversi
	Global Longitudinal Strain 2D	riduzione del GLS $\geq 15\%$ rispetto all'ecocardiogramma basale	Accurato, riproducibile	Ridotta disponibilità e esperienza, mancata standardizzazione dei valori di normalità, richiede immagini ottimali
RISONANZA MAGNETICA	Cine-RM	Calcolo FEVS	Non basata su assunzioni geometriche, Accurata, riproducibile, adatta a finestre ecocardiografiche subottimali	Ridotta disponibilità, Elevati costi,

TABELLA 4

lo predittivo di cardiotossicità<sup>41,70,71</sup>. L'informazione fornita da misurazioni del BNP e NT-proBNP nella valutazione della cardiotossicità può risultare di difficile interpretazione. La diversità dei dati in letteratura, la dimensione del campione insufficiente, l'eterogeneità della popolazione studiata e la differente valutazione cardiologica (tramite indici di disfunzione sistolica, altri diastolica e raramente di entrambe) rendono il confronto dei risultati dei diversi studi piuttosto complesso. Ulteriori studi prospettici e su popolazioni più ampie consentiranno di definire meglio se il dosaggio del

BNP possa essere una strategia preventiva efficace, ma allo stato attuale manca per questo ormone una chiara evidenza di marker precoce di cardiotossicità che è invece riconosciuta alla troponina. In conclusione, i dati finora disponibili sull'uso dei biomarcatori non sono attualmente considerati sufficientemente solidi per far proporre una modalità di monitoraggio alternativa all'ecocardiogramma seriato<sup>72</sup>.

#### 1.4 Effettivo utilizzo nella pratica dei biomarkers in cardio-oncologia

Per quanto riguarda l'utilizzo dei biomarcatori nella pratica clinica in cardio-oncologia i dati non sono univoci, anche in considerazione del fatto che i numeri delle popolazioni sono piccoli e gli studi sono monocentrici. Siamo in attesa di veder pubblicati i dati dei trials multicentrici randomizzati in corso.

Per tali motivi si condivide il "Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity" dell'ESC (2016) riportato nel capitolo 11 di questo manuale (**TABELLA 41**) per cui le evidenze scientifiche sono insufficienti per stabilire il significato di piccoli incrementi dei biomarkers, i risultati sono variabili con le differenti metodiche dosimetriche e il ruolo della sorveglianza routinaria non è ancora stato chiaramente definito.

##### Ruolo dell'imaging

L'imaging cardiaco gioca un ruolo di primaria importanza sia nello screening sia nel follow-up dei pazienti oncologici che si sottopongono alla chemioterapia<sup>47</sup>. La cardiotossicità si può manifestare in vari modi e in tempi diversi. È legata non solo al tipo di farmaco antitumorale e alla dose con la quale è stato somministrato ma anche alla concomitante presenza di fattori di rischio cardiovascolare. Bisogna premettere che, in assenza di studi controllati e randomizzati su ampie popolazioni, al momento attuali le considerazioni e i suggerimenti sull'impiego delle metodiche di imaging nella valutazione di questa classe di pazienti sono basati su consensi di esperti e studi su popolazioni non ampie di pazienti. Le metodiche maggiormente coinvolte sono l'ecocardiografia e la cardio-risonanza magnetica (CRM) (**TABELLA 4**).

##### L'ecocardiografia transtoracica

La metodica di scelta è legata alla disponibilità e all'esperienza maturata dal centro dove si lavora; tuttavia, nel mondo reale, l'ecocardiografia è la tecnica di imaging cardiaco utilizzata nella maggior parte dei casi<sup>73,74</sup>. Tale preferenza è giustificata non solo dal fatto che si tratta di una metodica relativamente economica ma anche dalla sua ampia diffusione, dall'assenza di rischi per il paziente e dalla facile ripetibilità. La frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) rappresenta il parametro maggiormente utilizzato per una eventuale diagnosi di cardiotossicità. Il calcolo della FEVS può essere eseguito con la metodica bidimensionale (2D), tridimensionale (3D) e, se necessario, con ausilio di mezzo di contrasto. L'indice maggiormente utilizzato è la FEVS in ecocardiografia 2D ottenuta con il meto-

do biplano di Simpson<sup>75,76</sup>. I valori di normalità della FEVS sono nel range tra 53% e 73%<sup>75</sup>.

Uno dei criteri ecocardiografici per definire la cardiotoxicità indotta da chemioterapia prevede la riduzione della FEVS  $\geq 10$  punti percentuali fino a un valore al di sotto del limite inferiore del range di normalità. Il valore deve essere confermato da un ulteriore ecocardiogramma eseguito entro due o tre settimane di distanza dall'ecocardiogramma che ha dimostrato la flessione della FEVS<sup>47</sup>. Tan-Chiu et al. furono tra i primi a dimostrare che la riduzione della FEVS durante il trattamento del carcinoma mammario con antracicline, in aggiunta o meno del Trastuzumab, è associato a un numero aumentato di eventi cardiovascolari nel follow-up<sup>77</sup>. Gli algoritmi proposti da Plana et al<sup>73</sup> riassumono le modalità d'impiego dell'utilizzo della FEVS nel follow-up dei pazienti trattati con chemioterapia. Il danno può essere completamente reversibile (con maggiore probabilità se la diagnosi è stata precoce), parzialmente reversibile o irreversibile. Il metodo biplano di Simpson per la FEVS ha delle limitazioni intrinseche legate alle assunzioni geometriche, poiché fa riferimento a una complessa procedura matematica in grado di fornire il volume di un corpo solido (ventricolo sinistro) partendo dalla sua scomposizione in sottovolumi elementari a forma di cilindroidi a base ellittica. Marwick et al. hanno recentemente dimostrato che tale tecnica, utilizzata da più operatori, ha una variabilità tale che non è in grado di stimare una riduzione  $< 10\%$  all'interno di un intervallo di confidenza del 95%<sup>77</sup> ISBN: "1558-3597 (Electronic<sup>8</sup>; dunque, il calcolo della FEVS potrebbe risultare non accurato<sup>78</sup>. L'ecocardiografia 3D ha dimostrato di essere maggiormente precisa rispetto all'ecocardiografia 2D nel calcolo dei volumi del ventricolo sinistro<sup>80</sup> anche per quanto riguarda i pazienti sottoposti a farmaci antitumorali<sup>78</sup> ISBN: "1558-3597 (Electronic.

La validazione della metodica è stata provata rispetto alla risonanza magnetica cardiaca con un range di correlazione tra 0.90 e 0.97, mentre l'ecocardiografia 2D ha dimostrato una correlazione debole con un range tra 0.31 e 0.53<sup>81</sup>. Questo risultato è giustificato dal fatto che il calcolo dei volumi del ventricolo sinistro in ecocardiografia 3D non risente degli errori indotti dalle assunzioni geometriche del metodo Simpson né tantomeno da improbabili visualizzazioni off-axis, e dunque errate, del ventricolo sinistro. Sebbene l'utilizzo dell'ecocardiografia 3D sembri essere la metodica di scelta nel monitoraggio dei pazienti sottoposti a terapia antitumorale, così non avviene nel mondo reale. Questo fatto è dovuto alla ridotta diffusione nel territorio della tecnologia 3D e alla sua ridotta applicabilità nelle finestre acustiche subottimali. La visualizzazione subottimale del bordo endocardico è uno dei limiti sia nell'ecocardiografia 2D sia in quella 3D. Tale evenienza è frequente non solo nei pazienti obesi o con patologie respiratorie ma soprattutto nelle pazienti sottoposte a precedenti interventi di mastectomia o portatrici di espansore mammario o pregressa irradiazione. In questi casi è indicato l'utilizzo degli agenti di contrasto ecocardiografici farmacologici che migliorano la definizione del bordo endocar-

dico. Si ricorda che se nel follow-up di un paziente si ricorre al mezzo di contrasto, tale deve esser ripetuto anche nelle successive procedure<sup>82</sup>. La somministrazione dei mezzi di contrasto permette infatti il calcolo accurato della FEVS, riducendone la variabilità inter-osservatore. Nei pazienti in chemioterapia la metodica è stata validata in ecocardiografia 2D, sebbene possa determinare un lieve incremento dei volumi del ventricolo sinistro rispetto alla RNM cardiaca<sup>83</sup>, mentre la stessa accuratezza non è stata dimostrata nell'ecocardiografia 3D con contrasto<sup>78</sup>. È importante sottolineare che il monitoraggio della FE deve essere fatto sempre con la stessa metodica nel singolo paziente, poiché esiste una variabilità tra le differenti tecniche di imaging cardiaco che limita il confronto dei risultati ottenuti. Inoltre, nel follow-up è sempre consigliabile confrontare le immagini acquisite con quelle dell'esame precedente in modo da verificare se le variazioni osservate di FEVS sono significative. Ciò consente anche di ridurre la variabilità legata alle diverse osservazioni.

L'ecocardiografia 2D è la metodica migliore per lo studio della funzione diastolica e il riscontro di una sua alterata funzione può rappresentare un segno precoce di chemiotossicità<sup>84</sup>. I parametri comunemente utilizzati sono derivati sia dal Doppler pulsato sia dal più recente Tissue Doppler Imaging (TDI). L'aumento del tempo di rilasciamento isovolumetrico, la riduzione del rapporto tra le velocità di riempimento del ventricolo sinistro (E/A) e l'aumento del rapporto E/E' al TDI sono reperti piuttosto comuni nei pazienti trattati con chemioterapia; tuttavia in letteratura non hanno dimostrato un valore predittivo per l'insorgenza di cardiotoxicità nel follow-up a lungo termine<sup>85,86</sup>. Tale limite è dovuto al fatto che queste alterazioni della funzione diastolica tipicamente compaiono con l'aumentare dell'età, in presenza di fattori di rischio cardiovascolare tra cui l'ipertensione essenziale e, infine, dipendono dalle condizioni di carico emodinamico del paziente.

Negli ultimi anni i parametri che derivano dall'analisi del TDI sono stati quasi totalmente sostituiti dall'ecocardiografia "speckle tracking" che fornisce informazioni sulla meccanica del miocardio, tra cui la velocità di movimento delle pareti del miocardio e ulteriori parametri di deformazione sistolica del muscolo cardiaco. La metodica dello speckle tracking e in particolare il global systolic longitudinal myocardial strain (GLS) in ecocardiografia 2D, ci permette di individuare precocemente l'eventuale insorgenza di chemiotossicità in una fase di danno subclinico quando ancora la FEVS risulta essere normale<sup>87,88,37,89</sup>. Nel follow-up di un paziente sottoposto a chemioterapia, la riduzione del GLS  $\geq 15\%$  rispetto all'ecocardiogramma basale è considerata patologia e marker di precoce disfunzione ventricolare sinistra indipendentemente dai valori della FEVS<sup>47,89</sup>.

Al momento, i maggiori limiti legati all'utilizzo dello speckle tracking sono principalmente legati a una ridotta expertise da parte dei laboratori di ecocardiografia nonché alla mancata standardizzazione dei valori di normalità in base alla casa costruttrice dell'ecografo e al software utilizzato.

## La Cardio-Risonanza Magnetica

La cardio-risonanza magnetica cardiaca (CRM) è considerata il gold standard nel calcolo dei volumi e della FEVS<sup>90</sup>. L'analisi delle immagini per il calcolo dei volumi ventricolari si basa sul riconoscimento manuale o semi-automatico dei bordi endocardici del ventricolo sinistro in una serie di sezioni asse corto in fase telediastolica e telesistolica. Il metodo utilizzato per la valutazione dei volumi è indipendente da assunzioni geometriche. La CRM ha l'importante vantaggio di fornire un'analisi accurata della morfologia e della funzione cardiaca indipendentemente dall'anatomia dei pazienti e dalla costituzione fisica. La chemiotossicità, nelle sue fasi iniziali, induce piccole variazioni della FEVS che la CRM è in grado di riconoscere<sup>91,92</sup>; nonostante ciò, al momento non è la metodica d'imaging maggiormente utilizzata nei pazienti sottoposti a terapia antitumorale. Le ragioni sono legate non solo ai limiti intrinseci della metodica che ne controindicano l'esecuzione in presenza di schegge metalliche, neurostimolatori, clip vascolari o altri device non CRM compatibili ma, soprattutto, agli elevati costi e alla ridotta diffusione nel territorio. La CRM ha dimostrato una maggior accuratezza nel calcolo della FEVS rispetto all'ecocardiografia 2D<sup>93</sup>. Armstrong et al. non hanno dimostrato, in pazienti sottoposti a chemioterapia, differenze significative nei calcoli dei valori medi della FEVS eseguiti con CRM o ecocardiografia 3D, mentre gli stessi valori derivati dall'ecocardiografia 2D risultavano superiori (intorno al 5%). Nello studio, inoltre, viene evidenziata una ridotta accuratezza dell'ecocardiografia 2D e 3D rispetto alla CRM, nel calcolo della FEVS nei pazienti con FEVS<50%<sup>94</sup>. Questi dati confermano il ruolo fondamentale della CRM soprattutto nei casi in cui l'ecocardiografia registri una flessione della FEVS a valori soglia con la disfunzione ventricolare sinistra. L'utilizzo del mezzo di contrasto non ha dimostrato la presenza di late enhancement (LE) in pazienti trattati con antracicline<sup>95</sup> mentre il riscontro di LE dopo trattamento con Trastuzumab è stato riportato in un unico studio, monocentrico<sup>54</sup>.

Le nuove e promettenti tecniche del T1-T2 mapping e la frazione del volume extracellulare analizzano la fibrosi miocardica diffusa che la metodica convenzionale del LE non può analizzare per limiti intrinseci; tuttavia non vi sono dati solidi in letteratura al riguardo.

### 1.5 A chi, come e quando ricercare il danno subclinico

Importante è il monitoraggio dei pazienti oncologici che sono stati sottoposti a chemioterapia potenzialmente cardiotossica o a radioterapia su mediastino o emitorace sinistro ai fini di evidenziare precocemente un eventuale iniziale danno miocardico anche se il paziente è asintomatico.

La cardiotossicità subclinica può manifestarsi come disfunzione sistolica o diastolica ventricolare sinistra asintomatica, valvulopatie di vario grado, versamento pericardico non severo, alterazioni della ripolarizzazione all'ECG, ipertensione arteriosa, alterazione dei biomarkers (troponina I o T, BNP o NT-proBNP).

Alcuni tipi di cardiotossicità asintomatica hanno indicazione ad approfondimento e terapia cardiologica specifica (disfunzione sistolica ventri-

colare sinistra, evidenza di ischemia miocardica silente, ipertensione arteriosa favorita dal chemioterapico) con conseguente rimodulazione o transitoria sospensione/modifica del trattamento oncologico. Spesso, in questi casi, si può ottenere un recupero completo dal lato cardiaco e, talora, si può anche proseguire e completare la chemioterapia, benché con una maggiore attenzione alle possibili recidive<sup>96</sup>. Invece, in altri casi di alterazioni cardiache subcliniche, non esiste un trattamento specifico indicato dalla letteratura internazionale, né tanto meno da linee guida, che modifichi la prognosi dei pazienti (disfunzione diastolica, valvulopatie di grado lieve, incremento della troponina o BNP, alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione)<sup>97</sup>. Tuttavia il riconoscimento di tali disfunzioni suggerirebbe di sottoporre il paziente a un monitoraggio più stretto rispetto a chi non abbia questi danni iniziali, permettendo così di cogliere precocemente eventuali progressioni verso patologie che avrebbero invece indicazione a una terapia specifica o che potrebbero diventare sintomatiche<sup>98</sup>.

La valutazione di base per i pazienti candidati a iniziare una terapia o radioterapia potenzialmente cardiotoxiche deve comprendere:

- anamnesi mirata anche ai fattori di rischio cardiovascolare, a patologie cardiache e a precedenti trattamenti oncologici e radioterapici potenzialmente cardiotoxici con relative dosi utilizzate (antracicline)
- misurazione della pressione arteriosa
- valutazione della frequenza cardiaca
- obiettività cardiovascolare
- elettrocardiogramma a riposo
- ecocolorDoppler cardiaco basale (questo solamente prima di iniziare un trattamento oncologico che potrebbe favorire la comparsa di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, come antracicline o trastuzumab, vedi paragrafi precedenti).

L'esame dovrebbe comprendere anche la valutazione del GLS e sarebbe consigliabile eseguirlo sempre nello stesso laboratorio di ecocardiografia per ridurre la variabilità interoperatore<sup>99</sup>. Il dosaggio dei markers di danno miocardico (troponina) o del BNP di base o durante la terapia oncologica, ad oggi, non è raccomandato di routine nei pazienti da sottoporre a trattamento con antracicline, taxani o anticorpi monoclonali tipo trastuzumab, poiché non ne è consolidato l'utilizzo ai fini terapeutici<sup>50</sup>. Un solo centro ha evidenziato che l'elevazione della troponina I durante chemioterapia può identificare pazienti a rischio maggiore per disfunzione ventricolare sinistra e che l'utilizzo degli ACE-inibitori potrebbe migliorarne la prognosi<sup>48</sup>. Anche la risonanza magnetica cardiaca non trova, ad oggi, un ruolo nell'utilizzo routinario per la ricerca del danno miocardico sia sintomatico sia subclinico, essendo limitata ai centri con esperienza e con elevati volumi di attività. Può trovare impiego nei casi in cui la presenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra sia dubbia o borderline all'ecocardiogramma<sup>100</sup>. Di seguito schemi di valutazione di base e flow-chart di follow-up per evidenziare un'eventuale cardiotoxicità subclinica<sup>101</sup>.

FEVS basale $\geq 55\%$	Inizia CT	Controllo ecocardio a fine CT o a 500 mg/m <sup>2</sup> di ADM o 900 mg/m <sup>2</sup> di EPI
FEVS basale = 50-54%	Inizia CT e/o prendere in considerazione antracicline liposomiali	Controllo ecocardio ogni 2 cicli
FEVS durante CT = 45-49%	Eseguire visita cardiologica Valutare alternative con antracicline liposomiali	Controllo ecocardio ogni ciclo
FEVS durante CT <45%	Stop CT Eseguire visita cardiologica	Monitoraggio clinico e ecocardio a discrezione del cardiologo

**TABELLA 5.** Basale e monitoraggio FEVS in corso di chemioterapia con antracicline (paziente non cardiopatico, FEVS >50%)

FEVS basale $\geq 55\%$	Inizia CT	Controllo ecocardio a fine CT o a 500 mg/m <sup>2</sup> di ADM o 900 mg/m <sup>2</sup> di EPI
FEVS basale = 50-54%	Inizia CT e/o prendere in considerazione antracicline liposomiali	Controllo ecocardio ogni 2 cicli
FEVS basale <50%	Controindicata CT con antracicline (valutare terapie antineoplastiche alternative) Visita cardiologica	Monitoraggio clinico e ecocardio a discrezione del cardiologo

**TABELLA 6.** Basale e monitoraggio FEVS in corso di chemioterapia con antracicline (paziente con nota disfunzione ventricolare sinistra in atto o pregressa)

## ANTRACICLINE

### Valutazione di base

Anamnesi con attenzione a fattori di rischio aggiuntivi per sviluppare cardiotoxicità:

- ipertensione arteriosa non trattata
- coronaropatia
- una precedente radioterapia sul mediastino o sulla parete toracica sinistra (per esempio in caso di tumore mammario sinistro, linfoma di Hodgkin e linfoma non Hodgkin)
- età >50 anni

### Monitoraggio per sviluppo di eventuale cardiotoxicità (TABELLE 5-6)

- ECG (refertato dal cardiologo)
- Ecocardiogramma basale e successivi (secondo schema *Monitoraggio FEVS*) (con indicazione FEVS), preferibilmente da eseguirsi nello stesso laboratorio per ridurre variabilità e confronto immagini con precedenti (per esempio in caso di FEVS in riduzione)
- Visita cardiologica iniziale (se presenti fattori di rischio >3)
- Visita cardiologica intermedia e/o finale se ritenuto clinicamente opportuno

- Follow-up cardiologico successivo in base a indicazione cardiologica

#### *Monitoraggio FEVS dopo fine chemioterapia*

- a 1 anno dalla fine della CT
- a 5 anni dalla fine della CT
- poi sospendere i controlli ecocardiografici

## TRASTUZUMAB

### *Valutazione di base*

Anamnesi con attenzione a fattori di rischio aggiuntivi per sviluppare cardi tossicità

- precedente o concomitante trattamento con antracicline o taxani (paclitaxel e docetaxel)
- età >50 anni
- malattie cardiache precedenti
- obesità: BMI >25

### *Monitoraggio per sviluppo di eventuale cardi tossicità (TABELLE 7-8)*

- ECG (refertato dal cardiologo)
- Ecocardiogramma basale e successivi (secondo schema *Monitoraggio FEVS*) (con indicazione FEVS), preferibilmente da eseguirsi nello stesso laboratorio per ridurre variabilità e confronto immagini con precedenti (per esempio in caso di FEVS in riduzione)
- Visita cardiologica iniziale (se presenti fattori di rischio >3)
- Visita cardiologica intermedia e/o finale se ritenuto clinicamente opportuno
- Follow-up cardiologico successivo in base a indicazione cardiologica

FEVS basale $\geq 55\%$	Inizia trastuzumab	Controllo ecocardio ogni 3-4 mesi (durante tp. adiuvante) Controllo ecocardio ogni 6 mesi (durante tp. nei metastatici) Ecocardio a fine ciclo
FEVS basale = 45-54%	Visita cardiologica e, se non controindicazione, inizia trastuzumab	Controllo ecocardio ogni 6 settimane
	Sospendere trastuzumab Visita cardiologica	Controllo ecocardio dopo 3 settimane dalla sospensione del trastuzumab
FEVS durante tp. <45%	Se al ct. eco dopo 3 settimane FEVS $\geq 45\%$ , può riprendere trastuzumab	Controllo ecocardio ogni 6 settimane
	Se al ct. eco dopo 3 settimane FEVS non migliora o si riduce ulteriormente, considerare l'interruzione definitiva del Trastuzumab (a meno che non si ritenga che i benefici per il singolo pz. siano superiori ai rischi - consulto tra cardiologo e oncologo)	Monitoraggio clinico e ecocardio a discrezione del cardiologo

**TABELLA 7.** Basale e monitoraggio FEVS in corso di chemioterapia con trastuzumab (paziente non cardiopatico, FEVS >50%)

FEVS basale $\geq 55\%$	Inizia trastuzumab	Controllo ecocardio ogni 3-4 mesi (durante tp. adiuvante) Controllo ecocardio ogni 6 mesi (durante tp. nei metastatici) Ecocardio a fine ciclo
FEVS basale = 45-54%	Visita cardiologica e, se non controindicazione, inizia trastuzumab	Controllo ecocardio ogni 6 settimane
	Sospendere trastuzumab Visita cardiologica	Controllo ecocardio dopo 3 settimane dalla sospensione del trastuzumab
	Se al ct. eco dopo 3 settimane FEVS $\geq 45\%$ , può riprendere trastuzumab	Controllo ecocardio ogni 6 settimane
FEVS durante tp. $< 45\%$	Se al ct. eco dopo 3 settimane FEVS non migliora o si riduce ulteriormente, considerare l'interruzione definitiva del trastuzumab (a meno che non si ritenga che i benefici per il singolo pz. siano superiori ai rischi - consulto tra cardiologo e oncologo)	Monitoraggio clinico e ecocardio a discrezione del cardiologo
FESV basale $< 45\%$	Non indicato trastuzumab (a meno che non si ritenga che i benefici per il singolo p. siano superiori ai rischi - consulto tra cardiologo e oncologo)	Monitoraggio clinico e ecocardio a discrezione del cardiologo (comunque ecocardio almeno ogni 6 settimane) se si decide di iniziare tp.

**TABELLA 8.** Basale e monitoraggio FEVS in corso di chemioterapia con trastuzumab (paziente con nota disfunzione ventricolare sinistra in atto o pregressa)

#### FLUOROPIRIMIDINE *Valutazione di base*

- Età, peso, altezza
- Anamnesi con particolare attenzione alla presenza di fattori di rischio cardiovascolare (fumo, ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, obesità, sedentarietà), pre-esistente cardiopatia ischemica, precedente radioterapia mediastinica o su emitorace sinistro
- ECG di base
- Visita cardiologica (+ eventuale ecocardiogramma a discrezione del cardiologo) se  $> 3$  fattori di rischio cardiovascolare o anamnesi positiva o sospetta per angina

#### *Controlli predefiniti*

- ECG nel penultimo o ultimo giorno del 1° ciclo di terapia con 5-FU o capecitabina (specificando che si richiede ECG di controllo a fine 1° ciclo di chemioterapia con fluoropirimidina)

#### *Gestione tossicità*

Se comparsa di segni suggestivi di ischemia miocardica (alterazioni tratto ST all'ECG o aritmie sospette per ischemia (extrasistoli ventricolari frequenti o ripetitive):

- sospensione della fluoropirimidina
- visita cardiologica urgente
- rivalutazione se non è controindicato riprendere il trattamento chemioterapico in base agli approfondimenti cardiologici eseguiti:
  - rechallenge?
  - disponibilità altre chemioterapie alternative a fluoropirimidine
  - valutazione rapporto rischio-beneficio se non disponibili chemioterapie alternative, sulla base dei risultati del work-up cardiologico eseguito

### FARMACI ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (ANTI-VEGF)

#### *Valutazione basale per tutti*

- ECG
- valutazione dei fattori di rischio: storia di malattia cardiovascolare (angina, ischemia cerebrale, arteriopatia periferica), diabete, nefropatia clinica o subclinica, fumo, dislipidemia, familiarità per cardiopatia ischemica o morte improvvisa
- se ipertensione non controllata, ECG anormale o >3 fattori di rischio → visita cardiologica (eventualmente anche ecocardiogramma su indicazione del cardiologo)

#### *Valutazione basale di pazienti ipertesi e/o cardiopatici*

- ipertensione:
  - ottimizzare la terapia in modo da avere una pressione arteriosa basale <140/90 mmHg
  - se terapia con sunitinib o sorafenib eventuale sostituzione di farmaci già in uso con quelli a minor rischio di interazione farmacologica (preferire ACE-I o beta-bloccanti, evitare induttori o inibitori del CYP 3A4 come losartan, calcio antagonisti, doxazosina)
- cardiopatia ischemica o disfunzione ventricolare sinistra basale:
  - valutare con l'oncologo il rapporto rischio/beneficio e la possibilità di terapie alternative
  - programmare controlli ecocardiografici periodici (il primo entro 6 settimane)

#### *Follow-up durante terapia:*

- per anti VEGF: controllo frequente di pressione arteriosa con annotazione (almeno 1-2 volte alla settimana nei primi 2-3 mesi di terapia, poi almeno 1 volta alla settimana)
- per i TKI poco selettivi, o pazienti a rischio disfunzione: ecocardiogrammi periodici (ogni 2-3 mesi nei primi cicli)
- per il Nilotinib: ECG periodici con misurazione del QTc (evitare disionie e farmaci che allungano il QT)

## Bibliografia

1. AIOM, CCM A. I Numeri Del Cancro in Italia.; 2015.
2. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanism. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:456S-460S.
3. Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV SB. Targeting Inflammatory pathways for prevention and therapy cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res.* 2009;15:425-430.
4. G. B. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *Int Sch Res Not Oncol.* 2012;2012:137289.
5. Grossman E, Messerli FH, Boyko V GU. Is there an association between hypertension and cancer mortality? *Am J Med.* 2002;112:479-486.
6. Ferrara N. VEGF and the quest for tumor angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:795-803.
7. Giovannucci E, Harlan DM AM et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care.* 2010;33:1674-1685.
8. Renehan AG, Zwahlen M MC et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3 and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet.* 2004;363:1346-1353.
9. Grundy SM. Obesity metabolic syndrome and coronary atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:2696-2698.
10. Wolin KY, Carson K CG. Obesity and cancer. *Oncologist.* 2010;15:556-565.
11. Guo Y, Xu F LT et al. Interleukin-6 signaling pathway in targeting therapy for cancer. *Cancer Treat Rev.* 2012;38:904-910.
12. Armstrong GT, Kawashima T LW et al. Aging and risk of severe, disabling, life threatening and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2014;32:1218-1227.
13. NCI. Dictionary of cancer terms. Definition of cardiotoxicity. *Natl Cancer Inst.* 2006.
14. Zhang S, Liu X B-KT et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18:1639-1642.
15. Lyu YL, Kerrigan JE LC et al. Topoisomerase II beta mediated DNA double strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by doxrazosane. *Cancer Res.* 2007;67:8839-8846.
16. Swain SM, Whaley FS EM. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97:2869-2879.
17. Hahn VS, Lenihan DJ KB. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000665.
18. Ewer MS, Voelchik MT DJ et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insight based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23:7820-7826.
19. Singh JC, Jhaveri K EF. HER2-positive advanced breast cancer: optimizing patient outcomes and opportunities for drug development. *Br J Cancer.* 2014;111:1888-1898.
20. Ylä-Herttua S, Rissanen TT, Vajanto I, Hartikainen J. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1015-1026.
21. Schneider BP, Wang M RM et al. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphism with outcome in a trial of paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer. *ECOG 2100. J Clin Oncol.* 2009;26:4672-4678.
22. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw.* 2009;20:158-163.
23. Scotland RS, Morales-Ruiz M CY et al. Functional reconstruction of endothelial nitric oxide synthase reveals the importance of serine 1179 in endothelium-dependent vasomotion. *Circ Res.* 2002;90:904-910.
24. Izumiya Y, Shiojima I SK et al. Vascular endothelial growth factor blockade promotes the transition from compensatory cardiac hypertrophy to failure in response to pressure overload. *Hypertension.* 2006;47:887-893.
25. Chu TF, Rupnick MA KR et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet.* 2007;370:2011-2019.
26. Adams MJ, Handberg PH, Constine LS LS. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;45:55-75.
27. Patt DA, Goodwin SH KY et al. Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7475-7482.
28. Aleman BM, van der Belt-Dusebout AW DBM et al. Late cardiotoxicity after treatment of Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007;109:1878-1886.
29. Stewert JR, Fajardo LF, Gillette SM CL. Radiation injury of the heart. *Int J Radiat Oncol.* 1995;31:1205-1211.
30. Veinot JP EW. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol.* 1996;27:766-773.
31. Formenti SC, DeWynngaert JK, Jozsef G GJ. Prone vs supine positioning for breast cancer radiotherapy. *J Am Med Assoc.* 2012;308:861-863.
32. Witteles RM BX. Myocardial protection during cardiotoxic chemotherapy. *Circulation.* 2015;132:1835-45.
33. Lüscher T. Tumours and the heart: common risk factors, chemotherapy, and radiation. *Eur Heart J.* 2016;37:2737-2738.
34. Witteles RMJ. Biomarkers as Predictors of Cardiac Toxicity From Targeted Cancer Therapies. *J Card Fail.* 2016;22(6):459-464.
35. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2406-8.
36. Apple FS CP. IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem.* 2012;58(5):54-61.
37. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC et al. Assessment of echocardiography and biomarkers

- for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Imaging*. 2012;5:596-603.
38. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:809-816.
  39. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:950-961.
  40. Yu AF, KB. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart*. 2016;102(6):425-430.
  41. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL. Early detection and predictor of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;9:1375-1380.
  42. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109:2749-2754.
  43. Malik A, Jeyaraj PA, Calton R, Uppal B et al., Are Biomarkers Predictive of Anthracycline-Induced Cardiac Dysfunction? *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2016;17(4):2301-2305.
  44. Giordano G, Spagnuolo A, Olivieri N, Corbo C CA. Cancer drug related cardiotoxicity during breast cancer treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(8):1063-1074.
  45. Bovelli D, Plataniotis G RF. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21(5):v277-v288.
  46. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M et al. The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study. *J Card Fail*. 2016;22(6):433-438.
  47. Zamorano JL. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
  48. Cardinale D, Colombo A BG et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015;131:1981-1988.
  49. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002;13(5):710-717.
  50. Henri C, Heinonen T, Tardif JC. The Role of Biomarkers in Decreasing Risk of Cardiac Toxicity after Cancer Therapy. *Cancer Biomarkers*. 2016;23(8):39-45.
  51. Bonnie K, Putt M, Sawaya H. FB et al. Early Increases in Multiple Biomarkers Predict Subsequent Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer Treated With Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8).
  52. Kobalava Z. The role of natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J Hypertens*. 2016;34(1):377.
  53. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28:3910-3916.
  54. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T 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 a. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2263-2270.
  55. Morris PG, Chen C, Steingart R, Fleisher M, Lin N, Moy B et al. Troponin I and C-reactive protein are commonly detected in patients with breast cancer treated with dose-dense chemotherapy incorporating trastuzumab and lapatinib. *Clin Cancer Res*. 2011;17:3490-3499.
  56. Yeh ET CH. Oncocardiology – Past, Present, and Future A Review. *J Am Med Assoc*. 2016;1(9):1066-1072.
  57. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114:2474-2481.
  58. Naumann D, Rusius V, Margiotta C et al. Factors Predicting Trastuzumab-related Cardiotoxicity in a Real-world Population of Women with HER2+ Breast Cancer. *Anticancer Research*. 2013;33:1717-1720.
  59. Hahn VS, Lenihan DJ KB. Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity: Basic Mechanisms and Potential Cardioprotective Therapies. *J Am Heart Assoc*. 2014;22(3):e000665.
  60. Kramer F DW. Molecular and Digital Biomarker Supported Decision Making in Clinical Studies in Cardiovascular Indications. *Arch Pharm Chem Life Sci*. 2016;349:399-409.
  61. Smith I, Procter M GR. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;6:29-36.
  62. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
  63. Suzuki T1, Hayashi D YT. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J*. 1998;136(2):362-363.
  64. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem*. 2005;51:1405-1410.
  65. Malik A, Jeyaraj PM RC. Are Biomarkers Predictive of Anthracycline-Induced Cardiac Dysfunction? *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2016;17(4):2301-2305.
  66. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E et al. Usefulness of myocardial performance index and biochemical mar-

- kers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol.* 2008;97:318-26.
67. van Boxtel W, Bulten BF, Mavinkurve-Groothuis A et al. New biomarkers for early detection of cardiotoxicity after treatment with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide. *Biomarkers.* 2015;20(2):143-148.
  68. Roziakova L, Mistrik M, Batorova A et al. Can we predict clinical cardiotoxicity with cardiac biomarkers in patient after haematopoietic stem cell transplantation? *Cardiovasc Toxicol.* 2015;15:2010-2016.
  69. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV et al. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a biomarker for trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive early-stage breast cancer: a pilot study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134:291-298.
  70. Knobloch K, Tepe J, Lichtenhagen R et al. Simultaneous hemodynamic and serological cardiotoxicity monitoring during immunotherapy with trastuzumab. *Int J Cardiol.* 2008;125:113-115.
  71. Stevens PL, Daniel J LD. Cardiotoxicity due to Chemotherapy: the Role of Biomarkers. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17:49.
  72. Tarantini L, Gulizia MM, Di Lenarda A, Maurea N, Abrignani MG, Bisceglia I, Bovelli D, De Gennaro L, Del Sindaco D, Macera F, Parrini I, Radini D, Russo G, Scardovi AB, Inno A. ANMCO/AICO/AIOM Consensus document: Clinical and management pathways in cardio-oncology. *G Ital Cardiol (Rome).* 2017 Jan;18(1):14-66. doi: 10.1714/2628.27023.
  73. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-939. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012.
  74. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(9):1013-1032. doi:10.1016/j.echo.2013.07.005.
  75. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-271. doi:10.1093/ehjci/jev014.
  76. Belham M, Kruger A, Mephram S, Faganello G, Pritchard C. Monitoring left ventricular function in adults receiving anthracycline-containing chemotherapy. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(4):409-414. doi:10.1016/j.ejheart.2006.09.007.
  77. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr., Ewer M, Keefe D et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast can. *J Clin Oncol.* 2005;23:7811-7819.
  78. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: Application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(1):77-84. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.035.
  79. Pizzino F, Vizzari G QR et al. Multimodality Imaging in Cardiooncology. *J Oncol.* 2015:263950.
  80. Badano LP, Boccacini F, Muraru D et al. Current clinical applications of transthoracic three-dimensional echocardiography. *J Cardiovascular Ultrasound.* 2012;20:1-22.
  81. 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(21):3429-3436.
  82. Kurt M, Shaikh KA, Peterson L et al. Impact of contrast echocardiography on evaluation of ventricular function and clinical management in a large prospective cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(9):802-810.
  83. Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(3):292-301.
  84. Stoodley PW, Richards DA, Boyd A et al. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(3):228-234.
  85. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):141-146.
  86. Florescu M, Magda LS, Enescu OA, Jinga D, Vinereanu D. Early detection of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(1):83-92. doi:10.1016/j.echo.2013.10.008.
  87. 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;23:351-369.
  88. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL et al. International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2015:e123-136.
  89. Negishi K, Negishi T, Hare JL et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:493-498.
  90. Grothues F, Smith GC, Moon JC et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic

- resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 2002;90(1):29-34.
91. Ohyama Y, Volpe GJ LJ. Subclinical myocardial disease in heart failure detected by CMR. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2014;7:9269.
92. Drafts BC, Twomey KM, D'Agostino R, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(8):877-885. doi:10.1016/j.jcmg.2012.11.017.
93. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM et al. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. 2000; 2:271-8.219. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2000;2:271-278.
94. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JAC. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(8):837-848. doi:10.1016/j.jcmg.2012.06.003.
95. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2012;30:2876-2884.
96. Abdel-Rahman O AM. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the prophylaxis of anthracycline or trastuzumab-related cardiac dysfunction: preclinical and clinical considerations. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(7):829-837.
97. Abdel-Qadir H, Amir E TP. Prevention, Detection, and Management of Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction. *Can J Cardiol.* 2016;32(7):891-899.
98. Hamo CE, Bloom MW, Cardinale D et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 2: Prevention, Treatment, Guidelines, and Future Directions. *Circ Hear Fail.* 2016;9(2):e002843.
99. Zito C, Longobardo L, Cadeddu C et al. Cardiovascular imaging in the diagnosis and monitoring of cardiotoxicity: role of echocardiography. *J Cardiovasc Med.* 2016;17(1):e35-e44.
100. Pepe A, Pizzino F, Gargiulo P et al. Cardiovascular imaging in the diagnosis and monitoring of cardiotoxicity: cardiovascular magnetic resonance and nuclear cardiology. *J Cardiovasc Med.* 2016;17(1):e45-e54.
101. ANMCO, AIOM C. Documento di consenso regionale. In: *Gestione Cardiologica Del Paziente Oncologico*; 2014.



## 2 La valutazione del rischio preoperatorio in chirurgia oncologica

Luigi Tarantini<sup>1</sup>, Cristina Falci<sup>2</sup>, Giovanni Cocilovo<sup>3</sup>, Fable Zustovich<sup>4</sup>, Fausto Tuccia<sup>4</sup>, Pompilio Faggiano<sup>5</sup>, Stefano Tolone<sup>6</sup>, Enrico Franceschini Grisolia<sup>1</sup>, Nicola Maurea<sup>7</sup>

### 2.1 Introduzione

Negli ultimi decenni l'evoluzione delle cure oncologiche ha consentito di porre tra i principali obiettivi, insieme al mantenimento della qualità di vita, la cronicizzazione delle patologie neoplastiche grazie al prolungamento della sopravvivenza globale, ottenuta, a volte con risultati eclatanti, nella maggior parte dei tipi istologici. Tali risultati derivano non solo dall'introduzione di nuovi farmaci, da soli o in combinazione agli antitumorali tradizionali, ma anche dall'ottimizzazione delle sequenze di utilizzo dei trattamenti disponibili, reso possibile dall'approccio multidisciplinare necessario fin dalla presa in carico iniziale del paziente. In tale contesto, seppure la chirurgia continui a rappresentare uno degli strumenti cardine della cura delle neoplasie maligne, il suo ruolo è divenuto molto più complesso e poliedrico e spazia dalla diagnosi, l'eradicazione del tumore, la citoriduzione, al supporto ad altre modalità di cura, alla palliazione, fino alla risoluzione di problematiche causate da altri trattamenti.

Non esistono attualmente Linee Guida specificamente indirizzate alla valutazione del rischio operatorio del paziente oncologico, nonostante la valutazione preoperatoria del candidato a intervento di chirurgia oncologica diventi sempre più complessa, per vari motivi.

Innanzitutto, oltre la metà delle nuove diagnosi di tumore avviene in soggetti di età superiore ai 65 anni, popolazione in continuo aumento nei paesi occidentali e in cui le patologie associate al tumore possono incidere significativamente sul rischio operatorio. Inoltre, la multidisciplinarietà dell'approccio alla cura delle neoplasie implica che sempre più frequentemente il momento ottimale per l'atto chirurgico si collochi dopo una fase di trattamenti neoadiuvanti (ad esempio chemioterapia o radioterapia) che possono condizionare il decorso peri-operatorio anche in assenza di tossicità tardive o permanenti; va considerato infine che, seppure la chirurgia oncologica sia in genere di elezione, in genere va eseguita nei tempi ottimali e non è quindi sempre possibile dilazionare i tempi dell'intervento chirurgico per consentire un'approfondita valutazione e/o un'ottimizzazione della terapia cardiologica.

1. U.O.C. Cardiologia, Dipartimento Medicina specialistica - Ospedale San Martino ULSS 1 Dolomiti Belluno

2. Oncologia Medica 2 Istituto Oncologico Veneto (IOV) IRCCS Padova

3. S.C. Anestesia, Rianimazione e terapia intensiva - Ospedale Santa Maria degli Angeli, ASS n.5 Friuli Occidentale Pordenone

4. UOC Oncologia, Dipartimento Medicina specialistica, Ospedale San Martino ULSS 1 Dolomiti Belluno

5. U.O. Cardiologia, Spedali Civili di Brescia e Università di Brescia

6. Cardiologia 1/UTIC, Azienda Ospedaliera Ospedale San Camillo, Roma - Italia

7. S.C. Cardiologia, Istituto Nazionale Tumori - IRCCS - Fondazione G. Pascale di Napoli

## 2.2 Obiettivi della valutazione preoperatoria

La valutazione preoperatoria ha lo scopo di accompagnare con ragionevole sicurezza il paziente all'intervento chirurgico mediante un'appropriate valutazione del rischio di mortalità e morbilità peri-operatorie (entro 30 giorni dall'intervento). Nel caso della chirurgia oncologica alla stima del rapporto rischio/beneficio contribuiscono vari fattori:

### • Rischio legato al paziente

Le condizioni generali del paziente, la presenza di comorbidità e la storia oncologica (stadio di malattia, coinvolgimento d'organo nella malattia metastatica e precedenti trattamenti antitumorali o biologici) condizionano in maniera determinante il rischio di complicanze peri-operatorie. Ne deriva, nel caso della chirurgia oncologica, la necessità di una valutazione individualizzata del rischio, che diventa particolarmente stringente negli anziani, categoria di pazienti vasta e eterogenea e in cui il giudizio espresso in base al semplice criterio "cronologico" può non essere affidabile. È necessario infatti valutare il paziente in relazione alla sua capacità funzionale e alle comorbidità presenti, in particolare allo stato della funzione polmonare, cardiaca e renale<sup>1,2</sup>. Le malattie neoplastiche e quelle cardiovascolari condividono spesso medesimi fattori di rischio quali l'obesità, la sindrome metabolica, il diabete, l'inveterato abuso alcolico e soprattutto il fumo. La valutazione pre-operatoria pertanto può rappresentare un momento importante nella valutazione del rischio cardio-vascolare e non infrequentemente è l'occasione per diagnosticare o stratificare la gravità di una cardiopatia organica subclinica. In questa prospettiva la storia clinica del paziente e una stima accurata del profilo di rischio cardiovascolare sono gli elementi fondamentali nella valutazione iniziale perché consentono di definire il più appropriato programma di approfondimento clinico e l'impostazione della terapia finalizzati alla valutazione (e riduzione) del rischio legato all'atto operatorio e a eventuali programmi di chemio o radioterapia successivi.

Nella valutazione del rischio preoperatorio del soggetto anziano particolare importanza assume la valutazione dello stato della fragilità determinato con la valutazione multidimensionale geriatrica (VGM) del paziente<sup>1,2,3</sup> (vedi capitolo 7 *La gestione del paziente oncologico anziano fragile*). Nella rassegna sistematica della letteratura condotta da Handforth<sup>4</sup> relativa a 20 studi con una popolazione totale di 2.916 pazienti anziani affetti da cancro e candidati a trattamento chemioterapico e/o chirurgico, uno stato di fragilità o pre-fragilità, vale a dire uno stato di ridotta riserva funzionale dell'organismo in risposta allo stress farmacologico o chirurgico, era presente in circa il 50% dei pazienti e si correlava a un maggior rischio di intolleranza al trattamento, alle complicanze post-operatorie o alla mortalità. Per la valutazione della prognosi dell'immediato decorso post-operatorio importanza fondamentale assumono informazioni desumibili facilmente dall'anamnesi o ottenute da semplici questionari somministrati dal personale infermieristico e relativi soprattutto a specifici domini della VGM esploranti la capacità funzionale e lo stato nutrizionale. Nello stu-

dio PACE<sup>5</sup>, studio prospettico multicentrico condotto dalla Società Internazionale di Oncologia Geriatrica (SIOG) su oltre 400 pazienti oncologici ultrasettantenni candidati a intervento chirurgico elettivo, la presenza di dipendenza nelle attività strumentali della vita quotidiana (IADL), l'astenia severa e un performance status (PS) superiore o uguale a 1 identificavano i pazienti con un rischio significativamente aumentato di mortalità a 30 giorni e complicanze post-operatorie mentre solo le disabilità (dipendenza nelle attività quotidiane [ADL] e nelle IADL) e il PS erano associati a una ospedalizzazione più prolungata. L'importanza della capacità funzionale nella prognosi dell'immediato decorso post-operatorio è stata confermata anche da Huisman e collaboratori in un recente studio prospettico multicentrico<sup>6</sup>. In tale studio un tempo d'esercizio superiore a 20 secondi per completare il Test "Up and Go" risultava essere un predittore indipendente le complicanze post-operatorie maggiori (Classe  $\geq 3$  Classificazione di Clavien-Dindo: complicanze richiedenti intervento chirurgico, endoscopico o radiologico [classe 3], Complicanze richiedenti trattamento in terapia intensiva [Classe 4], morte del paziente [Classe 5]).

Una ridotta capacità funzionale si associa spesso a uno scadente stato nutrizionale che va adeguatamente indagato: un ridotto indice di massa corporea (BMI), la perdita non intenzionale  $>10\%$  del peso corporeo negli ultimi 6 mesi, un alto punteggio di rischio ai questionari specifici esploranti lo stato nutrizionale quali MNA o lo NRS (vedi capitolo 7) possono predire un outcome post-chirurgico sfavorevole<sup>7</sup>. Per il paziente anziano, pertanto, vi sono delle accortezze che è bene osservare allo scopo di minimizzare le complicanze peri e post-operatorie (TABELLA 9)<sup>8</sup>.

Un altro aspetto peculiare da non trascurare nel paziente candidato a

**TABELLA 9**  
Suggerimenti per ridurre le complicanze peri-operatorie nel paziente oncologico anziano (modificata da Kristjansson SR et Al.<sup>8</sup>).

Setting	
PRE-OPERATORIO	Evitare con ogni sforzo la chirurgia di urgenza, che riduce la compliance allo stress e non consente di pianificare accuratamente le procedure e di discuterne gli esiti
	Valutare adeguatamente lo stato nutrizionale, migliorarlo se possibile e monitorarlo nel post-operatorio
	Evitare se possibile, anche in caso di chirurgia addominale, la preparazione intestinale, che è dimostrato alterare l'equilibrio idroelettrolitico e aumentare significativamente il rischio di ulteriori complicanze operatorie
	Evitare se possibile l'uso del catetere urinario per il rischio di complicanze urologiche in caso di ipertrofia prostatica
PERI-OPERATORIO	Attento monitoraggio di pressione arteriosa e temperatura durante l'anestesia.
	Prevenire perdite ematiche improvvise prolungando, se necessario, i tempi chirurgici.
POST-OPERATORIO	Evitare se possibile il sondino naso-gastrico, che aumenta sensibilmente il rischio di infezioni toraco-polmonari.
	Incoraggiare l'alimentazione per os il più precocemente possibile per riavviare l'attività peristaltica.

intervento chirurgico oncologico è la sua “storia oncologica”. Grazie ai progressi del trattamento avvenuti negli ultimi decenni è in aumento esponenziale il numero di soggetti che sopravvivono a un primo tumore e sviluppano una seconda neoplasia a distanza di molti anni, così come non costituiscono più una rara eccezione i pazienti con storia di malattia oncologica metastatica di oltre 5 anni, che mantengono comunque un buon performance status grazie a trattamenti talvolta continuativi. Alcune categorie di pazienti lungo-sopravvivenuti curati con protocolli chemioterapici contenenti antracicline ad alte dosi (Adriamicina >250 mg/mq o dose equivalenti di altre antracicline) e/o sottoposti a radioterapia del mediastino con coinvolgimento dell’“area cordis”, come ad esempio i soggetti trattati per Linfoma<sup>9,10</sup> o per tumore al seno<sup>11</sup> sono a tutti gli effetti, da considerare pazienti ad alto rischio cardiovascolare in quanto non infrequentemente presentano alterazioni cardiache che possono decorrere asintomatiche<sup>12</sup> ma complicare il decorso post-operatorio se non attentamente valutate. Negli anni recenti la maggior sensibilità nei confronti del danno cardiaco da trattamenti oncologici e il conseguente sviluppo e diffusione dei programmi di screening associato al perfezionamento delle tecniche diagnostiche, hanno di fatto determinato un sostanziale miglioramento nella diagnosi precoce consentendo di arrivare all’intervento in un buono stato di salute generale. Tuttavia non bisogna dimenticare che il cancro rappresenta una condizione in cui spesso l’equilibrio omeostatico del paziente è alterato e tale cambiamento può essere ulteriormente compromesso dalla chemio/radioterapia o ormonoterapia effettuate in precedenti linee di trattamento, a ridosso dell’intervento a scopo neoadiuvante o nell’immediato post-operatorio. Sintomi quali l’astenia, la dispnea, la facile faticabilità, così come lo scadimento delle condizioni generali non sono infrequenti nei pazienti oncologici e possono mascherare eventuali patologie associate o complicare la valutazione del livello di capacità funzionale del paziente. La valutazione della funzione cardiaca, di solito mediante ecocardiogramma, può essere necessaria per un corretto inquadramento dei sintomi e la classificazione fisiopatologica del paziente con nota cardiopatia o nei candidati a chemioterapia con farmaci cardiotossici (es. Antracicline). Lo stesso vale per la valutazione della capacità funzionale: l’elettrocardiogramma da sforzo, può aiutare nella stima della capacità d’esercizio e nella diagnosi/quantificazione di un’eventuale ischemia miocardica nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, soprattutto se candidati a successiva chemioterapia con farmaci in grado di determinare danno vascolare (5-Fluorouracile, Capecitabina, Taxani, Bleomicina, Cisplatino, Inibitori della tirosina-chinasi, etc.).

Nei pazienti inabili allo sforzo, può essere necessario il ricorso a stress provocativi con elevato potere predittivo negativo, come ad esempio l’eco-stress farmacologico con Dobutamina o Dipiridamolo, che ha il vantaggio di determinare la valutazione della funzione ventricolare e il grado d’ischemia inducibile non esponendo al contempo il paziente a radiazioni o alla somministrazione di mezzo di contrasto e pertanto facilmente ripetibile nel follow-up. Nel caso sia necessario il ricorso alla coronarografia

con eventuale trattamento delle stenosi coronariche è bene valutare attentamente la procedura di rivascolarizzazione (solo pallone vs. impianto di Stents) poiché la conseguente terapia anti-aggregante può interferire con il rischio emorragico legato all'intervento e il successivo trattamento chemioterapico qualora esso possa avere effetti mielo-depressivi.

#### • Rischio legato all'intervento

L'intervento chirurgico è un evento stressante che determina frequentemente tachicardia e ipertensione. Tale risposta, innescata dalla lesione tissutale e mediata dall'attivazione neuro-ormonale, è amplificata dalla fluttuazione dei liquidi (perdite ematiche e reintegro dei fluidi) associata all'intervento. Un altro aspetto da tenere in debita considerazione, particolarmente rilevante nei pazienti oncologici, è quello relativo allo stato d'ipercoagulazione secondario all'intervento. L'intensità di tali modificazioni è proporzionale all'estensione e alla durata dell'intervento. L'insieme di tutti questi fattori, soprattutto nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, possono scatenare ischemia/infarto miocardico o scompenso cardiaco nel post-operatorio. Per quel che concerne il rischio di eventi coronarici e la morte cardiaca a 30 giorni dall'intervento, la chirurgia oncologica, in accordo con le recenti Linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) per la valutazione del rischio peri-operatorio<sup>13</sup>, rientra in differenti categorie di rischio chirurgico: basso per la mammella, medio per interventi di chirurgia sul collo-testa e urologici-ginecologici, alto per gli interventi su torace e addome (**TABELLA 10**).

Basso rischio <1%	Rischio intermedio 1-5%	Alto rischio >5%
Cute	Intraperitoneale: ernia jatale, splenectomia,colecisti	Aorta o su altri vasi
Mammella	Carotide (sintomatici): interna o esterna	Rivascolarizzazione arti inferiori a cielo aperto, amputazione o tromboembolectomia
Odontoiatria	Angioplastica arterie periferiche	Duodeno e pancreas
Tiroide	Aneurisma aortico (endovascolare)	Resezione epatica o chirurgia sulle vie biliari
Occhio	Testa o collo	Esofagectomia
Ricostruttiva	Neurologici o ortopedici maggiori: protesi d'anca o colonna vertebrale	Riparazione perforazione intestinale
Carotide (asintomatici): stenting o endoarteriectomia	Urologici e ginecologici maggiori	Resezioni surrenali
Ginecologici (minori)	Trapianto renale	Cistectomia
Ortopedici: minore (meniscectomia)	Torace (non maggiore)	Pneumectomia
Urologici (minori): prostatectomia transuretrale		Trapianto polmone o fegato

**TABELLA 10.** Stima del rischio operatorio in base al tipo di chirurgia o intervento\* (modificata da 13).

\* stima approssimativa del rischio per morte cardiovascolare o infarto miocardico a 30 giorni dall'intervento chirurgico. Il rischio considera solo l'intervento e non le eventuali comorbilità del paziente.

Sempre in accordo con le Linee guida ESC può essere utile una valutazione cardiologica preoperatoria per una conferma della stabilità della cardiopatia e l'ottimizzazione della terapia. In caso di interventi chirurgici ad alto rischio nei pazienti con cardiopatia strutturale o ad alto rischio cardiovascolare è opportuno il coinvolgimento del cardiologo nel Team multidisciplinare (TABELLA 11).

Raccomandazioni	Classe*	Livello**
Pazienti selezionati con cardiopatia strutturale, candidati a intervento di chirurgia non cardiaca a basso o medio rischio possono essere inviati a consulto cardiologico per la valutazione della cardiopatia e l'ottimizzazione della terapia	IIb	C
Nei pazienti con cardiopatia nota o ad alto rischio cardiovascolare candidati a intervento di chirurgia non cardiaca ad alto rischio deve essere presa in considerazione la valutazione preoperatoria in team multidisciplinare	IIa	C

**TABELLA 11.** Raccomandazioni per la valutazione del rischio cardiaco preoperatorio secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia (modificata da 13).

\* classe di raccomandazione

\*\* livello di evidenza

Questo vale soprattutto nel paziente anziano in cui, secondo le recenti raccomandazioni del Collegio dei Chirurghi Statunitensi, la valutazione cardiologica rappresenta un requisito fondamentale caratterizzante la buona qualità nella gestione preoperatoria dei pazienti<sup>1</sup>. È importante quindi in sede di valutazione pre-operatoria avere informazioni sul tipo d'intervento a cui è candidato il paziente in esame perché può essere necessaria una attenta valutazione delle condizioni del paziente (a es. test cardio-polmonare nel caso della pneumectomia) e una attenta pianificazione della procedura chirurgica (ad esempio esempio trattamento dell'anemia, stretto controllo dell'ipertensione, ottimizzazione della terapia anti-angiogenica, etc.).

#### • Rischio legato alla chemioterapia e radioterapia

L'aspetto peculiare che caratterizza la valutazione preoperatoria del paziente neoplastico è l'esposizione ai trattamenti oncologici di tipo farmacologico o radioterapico. Di fondamentale importanza è la conoscenza dei farmaci antineoplastici (chemioterapici o farmaci a bersaglio molecolare) che sono stati somministrati in precedenza per definire l'incremento del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari nel periodo peri- e postoperatorio. La patologia forse meglio studiata finora, per quel che riguarda la valutazione cardiologica dopo un trattamento chemioterapico standard a scopo neo-adiuvante (vale a dire eseguito prima dell'intervento chirurgico allo scopo di ridurre l'invasività e l'estensione) è quella mammaria. In una serie consecutiva di pazienti<sup>14</sup> la chemioterapia con dosi standard di antracicline (Adriamicina <250 mg/mq) non ha determinato significative modificazioni nella funzione ventricolare, pertanto

in tale contesto può anche non essere necessaria una valutazione cardiologica preoperatoria di routine considerato il basso rischio chirurgico associato agli interventi sulla mammella. Una valutazione cardiologica in questa tipologia di pazienti, prima della chirurgia mammaria e dopo un trattamento neoadiuvante, dovrebbe essere eseguita solamente nelle donne con rischio individuale molto elevato o qualora si preveda l'utilizzo di farmaci, come ad esempio alcuni anestetici alogenati, che interferiscono sulla ripolarizzazione prolungando il QT<sup>15,16</sup>.

Un discorso a parte meritano i pazienti che ricevono un trattamento chemioterapico preoperatorio in associazione a farmaci anti-angiogenici. Già negli studi di fase I e II la tossicità principale dei farmaci inibitori della neoangiogenesi è stata la tossicità cardiovascolare, con eventi tromboembolici arteriosi (ATE) (angina, infarto/ischemia del miocardio, infarto/ischemia cerebrale, trombosi arteriosa), venosi (tromboflebite superficiale e profonda, embolia polmonare, trombosi retinica, occlusione venosa mesenterica) e emorragici. Scappaticci e coll.<sup>17</sup> hanno valutato i dati di tossicità cardiovascolare in oltre 1.700 pazienti affetti da neoplasia intestinale, mammaria, polmonare, arruolati in 5 studi clinici randomizzati e trattati con chemioterapia in associazione o meno a Bevacizumab, anticorpo anti-fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), attualmente indicato nel trattamento del tumore del colon-retto, polmone, mammella, rene, ovaio. In questa metanalisi è stato riportato un incremento statisticamente significativo del rischio di ATE in pazienti trattati con Bevacizumab e chemioterapia, rispetto ai pazienti non trattati con Bevacizumab (incidenza assoluta: 3.5% nei pazienti trattati con bevacizumab vs 1.8% dei pazienti trattati con sola chemioterapia; HR 2.0, p=0.031), mentre non è stata osservata alcuna differenza significativa del rischio di eventi tromboembolici venosi. I pazienti con maggiore tendenza a sviluppare un ATE sono stati quelli con anamnesi di precedenti eventi tromboembolici arteriosi e età superiore a 65 anni. L'uso concomitante di Aspirina e Bevacizumab non sembra tradursi in un significativo incremento del rischio di sanguinamento. Il basso numero di pazienti trattati con Aspirina incluso in questa metanalisi, tuttavia, non ha consentito di trarre conclusioni definitive sul suo ruolo nella prevenzione di ATE nel setting specifico dei pazienti oncologici trattati con Bevacizumab, ma dal momento che il suo ruolo profilattico nei pazienti ad alto rischio di ATE è suffragato da ampie evidenze in letteratura, una profilassi con acido acetilsalicilico può essere presa in considerazione in tutti quei pazienti con neoplasie metastatiche ad alto rischio di ATE e che non abbiano controindicazioni all'uso.

Analoghe conclusioni riguardo il rischio tromboembolico in pazienti trattati con Bevacizumab rispetto a quelli trattati con sola chemioterapia sono riportate in una recente meta-analisi che ha valutato il rischio di ATE in oltre 13.000 pazienti arruolati in 20 studi clinici randomizzati e controllati<sup>18</sup>. L'incidenza assoluta di ATE nei pazienti trattati con Bevacizumab è stata di 2.6%, con un rischio relativo di 1.46 (IC 95% 1.11-1.93, p=0.007). La maggiore incidenza di ATE è stata osservata tra i pazienti

affetti da tumore renale e del colon-retto, la minore incidenza di ATE si è verificata nei pazienti affetti da neoplasia del polmone e quelli trattati con schemi di chemioterapia contenenti Gemcitabina (chemioterapia usata nei tumori del polmone e in quelli del pancreas), probabilmente per la ridotta esposizione al trattamento correlata alla scarsa sopravvivenza libera da progressione di questi pazienti.

È noto anche l'effetto pro-emorragico degli inibitori della neoangiogenesi. Eventi emorragici di grado 3-4 (gravi), infatti, sono stati riportati nell'1.2-4.6% dei pazienti trattati con Bevacizumab. Inoltre, la terapia con anti-angiogenici può interferire con la normale cicatrizzazione delle ferite. L'aumento del rischio di sanguinamento e di deiscenza delle ferite chirurgiche può in linea teorica aumentare il rischio delle complicanze peri- e post-operatorie in pazienti trattati con anti-angiogenici. Tuttavia, una sospensione del Bevacizumab 6-8 settimane prima di una chirurgia elettiva, anche maggiore, e la ripresa della terapia a partire da 28 giorni dopo la chirurgia non sembra aumentare significativamente il rischio delle complicanze chirurgiche<sup>19,20</sup>.

Tutto questo ovviamente deve essere preso in considerazione e applicato alla pratica clinica quotidiana. Partendo dal dato di fatto che i tassi assoluti di incidenza di eventi avversi cardiovascolari sono ragionevolmente bassi, non si possono omettere alcune considerazioni. La prima è che la maggior parte dei pazienti trattati nella pratica clinica quotidiana sono molto diversi dai pazienti arruolati negli studi clinici utilizzati nelle varie meta-analisi. La maggior parte dei pazienti neoplastici che si trattano quotidianamente sono anziani, con molteplici comorbidità cardio-vascolari e in trattamento cardiologico cronico, soprattutto con antiaggreganti e anticoagulanti; la maggior parte di questi pazienti riescono a beneficiare, in termini di sopravvivenza globale e qualità della vita, dell'utilizzo in varie sequenze di tutti gli approcci terapeutici disponibili: chirurgia, terapia antitumorale sistemica, radioterapia. Oltre alla più stretta possibile collaborazione tra l'anestesista, l'oncologo, il cardiologo e il chirurgo nella valutazione del rischio operatorio di un paziente, basandosi sulle condizioni generali e anamnesi di ogni paziente e sui trattamenti che hanno preceduto o che seguiranno l'atto operatorio, è assolutamente indispensabile definire in maniera più completa e condivisa possibile l'obiettivo di ogni trattamento anti-tumorale e il suo rapporto con il rischio di eventi avversi.

### **2.3 Considerazioni anestesilogiche in tema di cardio-protezione negli interventi di chirurgia oncologica**

In uno scenario clinico in cui la chirurgia oncologica è sempre più frequente con pazienti sempre più complessi perché sottoposti a chemioterapia neoadiuvante o perché anziani con multiple comorbidità, la gestione del rischio operatorio e peri-operatorio non è irrilevante dal punto di vista anestesilogico. Per una corretta gestione dei fluidi e dell'emodinamica perioperatoria nel paziente ad alto rischio quale può essere il pazien-

te cardiopatico possiamo rimandare al recentissimo “Documento per lo standard della buona pratica clinica” pubblicato dalla Società Italiana di Anestesia Analgesia e Terapia Intensiva (SIAARTI) (<http://www.siaarti.it/Pages/formazione-e-risorse/linee-guida.aspx> consultato il 3 Luglio 2017).

Occorre invece fare una considerazione particolare sul prolungamento del tempo QT in corso di anestesia generale nel paziente oncologico, dal momento che è noto come molti farmaci chemioterapici e non di frequente uso in oncologia<sup>21</sup> (**TABELLA 12**) possano interferire con la durata del QT stesso mediante reciproca interazione. L'intervallo QT, ovvero l'intervallo di tempo intercorrente tra l'inizio del complesso QRS e la fine della onda T, è importante perché rappresenta il flusso ionico durante l'attività cardiaca e è clinicamente rilevante perché un QT prolungato predispone ad aritmie maligne, quali la torsione di punta, la tachicardia e fibrillazione ventricolare che possono essere innescate dallo stress delle catecolamine endogene/esogene del perioperatorio. Si considera rilevante un QT prolungato superiore a 500-550 msec. quando è corretto per la frequenza cardiaca (QTc) e calcolato con la formula di Bazett [ $QTc = QT/\sqrt{RR}$  in secondi] o Fridericia [ $QTc = QT/(RR^{0.33})$ ]. Molti sono i farmaci oncologici che possono influire sul QT (**TABELLA 12**) oltre ad anestetici come il sevoflurano, desflurano, propofol, e altri farmaci di comune impiego in tale contesto (antiemetici, antibiotici, antiistaminici, neurolettici etc.). Nel periodo perioperatorio occorre valutare con attenzione i numerosi fattori che possono interferire con l'andamento del QT quali i disturbi elettrolitici, uno scarso controllo glicemico<sup>22,23</sup>, la presenza di una disfunzione epatica<sup>24,25</sup> o uno stato di malnutrizione<sup>26,27</sup>. In sede preoperatoria occorre ottimizzare l'equilibrio elettrolitico (magnesio, calcio, sodio, potassio) e sospendere farmaci che possano concorrere all'allungamento del QT (**TABELLA 12**). In linea generale segni di allarme da considerare come alto rischio in un ECG a 12 derivazioni sono un allungamento del QTc  $\geq 60$  ms rispetto al tracciato basale o la presenza di un QTc assoluto  $\geq 500$  ms. Nel periodo di anestesia generale vera e propria occorre monitorare attentamente l'emodinamica, se necessario anche con metodica invasiva (VIGILEO, PRAM, MOSTCARE), correggere drasticamente eventuali disonie, contrastare l'iperpiressia e ridurre lo stress adrenergico tramite adeguata analgesia, vigilare per intervenire su eventuali disturbi del ritmo (magnesio solfato vicino) incluse le significative variazioni della frequenza cardiaca. Per quel che concerne l'induzione dell'anestesia, gli anestetici alogenati possono prolungare il QT<sup>28</sup>, in particolar modo il sevoflurano può determinare significativi allungamenti del QTc a differenza del propofol che può essere considerata una valida alternativa in questo tipo di pazienti<sup>28,29</sup> associato a remifentanil e/o fentanest per il controllo dell'analgesia intraoperatoria (i morfina-derivati non influiscono se non in associazione ad anestetici generali noti sul QT e QTc)<sup>29</sup>. Esiste un consenso generale in letteratura riguardo il paziente ben compensato sul piano clinico grazie a una terapia medica adeguata e la terapia assunta cronicamente va continuata nel perioperatorio al fine di garantire un compenso di cir-

**TABELLA 12**

Farmaci d'interesse oncologico che prolungano il QT (modificata da 21)

<b>Farmaci Oncologici</b>	
<b>Nome Generico</b>	<b>Classe</b>
Doxorubicina	Chemioterapico
Epirubicina	Chemioterapico
5-florouracile	Chemioterapico
Capecitabina	Chemioterapico
Ciclofosfamide (alte dosi)	Chemioterapico
Ifosfamide (alte dosi)	Chemioterapico
Arsenico Triossico	Chemioterapico
Bortezomib	Inibitore del Proteosoma
Bosutinib	Inibitore Tirosina chinasi
Dabrafenib	inibitore selettivo BRAF
Dasatinib	Inibitore Tirosina chinasi
Eribulin	Chemioterapico
Lapatinib	Chemioterapico
Nilotinib	Chemioterapico
Pazopanib	Inibitore Tirosina chinasi
Sorafenib	Inibitore Tirosina chinasi
Sunitinib	Inibitore Tirosina chinasi
Tamoxifene	Modulatore recettore estrogeni
Toremifene	agonista/antagonista estrogeni
Vandetanib	Inibitore Tirosina chinasi
Vemurafenib	inibitore selettivo BRAF

<b>Altri Farmaci</b>	
<b>Nome Generico</b>	<b>Classe</b>
Aloperidolo	Antipsicotico
Amitriptilina	Antidepressivo triciclico
Amoxapina	Antidepressivo triciclico
Aripiprazolo	Antipsicotico
Clorpromazina	Antipsicotico /Antiemetico
Citalopram	SSRIs (Antidepressivo)
Clomipramina	Antidepressivo triciclico
Clozapina	Antipsicotico
Desipramina	Antidepressivo triciclico
Doxepina	Antidepressivo triciclico
Escitalopram	SSRIs (Antidepressivo)
Fluoxetina	SSRIs (Antidepressivo)

Mirtazapina	Antidepressivo triciclico
Nortriptylina	Antidepressivo triciclico
Olanzapina	Antidepressivo triciclico
Paroxetina	SSRIs (Antidepressivo)
Protriptilina	Antidepressivo triciclico
Quetiapina	Antipsicotico
Sertralina	SSRIs (Antidepressivo)
Trazodone	SARIs (Antidepressivo)
Trimipramina	Antidepressivo triciclico
Venlafaxina	SNRIs (Antidepressivo)
Paliperidon/risperdon	Antipsicotico
Voriconazole	Anti-micotico
Foscavir	Antivirale
Idroxizina	Anti-istaminico
Tacrolimus	Immunosoppressore
Azitromicina	Anti-infettivo
Ciprofloxacina	Anti-infettivo
Claritromicina	Anti-infettivo
Eritromicina	Anti-infettivo
Levofloxacina	Anti-infettivo
Metronidazolo	Anti-infettivo
Moxifloxacina	Anti-infettivo
Norfloxacina	Anti-infettivo
Ofloxacina	Anti-infettivo
Pentamidina	Anti-infettivo
Telavancin	Anti-infettivo
Telithromycin	Anti-infettivo
Trimethoprim sulfametoxazolo	Batteriostatico
Salbutamolo	Broncodilatatore
Amiodarone	Anti-aritmico
Difenidramina	Anti-istaminico
Fluconazolo	Anti-micotico
Furosemide	Diuretico
Itraconazolo	Anti-micotico
Tolterodina	Miorilassante
Metadone	Oppioide
Dolasetron	Antiemetico
Ondansetron	Antiemetico

colo e clinico ottimale. Viceversa, la sospensione di farmaci cardiologici e vasoattivi può essere associata ad alterazioni emodinamiche<sup>13</sup>. La gestione perioperatoria del paziente cardiopatico o potenzialmente tale deve essere finalizzata al raggiungimento di un assetto emodinamico stabile non necessariamente normale. Questo obiettivo può essere soddisfatto non solo attraverso l'appropriata gestione della terapia cardiovascolare, ma anche attraverso misure farmacologiche, ambientali e relazionali che consentono di ridurre l'ansia generata dall'attesa dell'intervento.

Per quanto attiene alle competenze dell'anestesista, la presa in carico del cardiopatico inizia con l'esame clinico, il colloquio col paziente e la prescrizione della preanestesia. Obiettivo della premedicazione è indurre una modesta sedazione e ridurre l'ansia (e lo stato iperdinamico a essa associato) senza comunque causare eccessiva sedazione e depressione respiratoria. Tali obiettivi sono solitamente raggiungibili utilizzando blande dosi di benzodiazepine, che allo stato attuale rappresentano i farmaci di impiego più comune. In contesti specifici (cardiopatologia più ipertensione) può essere utile l'associazione di un  $\alpha_2$ -agonista<sup>30</sup>.

Addentrando nella più specifica terapia farmacologica, riguardo i  $\beta$ -bloccanti, è stato ampiamente dimostrato che l'incidenza e la gravità di ischemia miocardica perioperatoria è molto inferiore in pazienti coronaropatici o con fattori di rischio per coronaropatia che giungano all'intervento di chirurgia non cardiaca con la terapia  $\beta$ -bloccante mantenuta fino all'immediato perioperatorio e ripresa precocemente<sup>13</sup>. L'azione protettiva dei  $\beta$ -bloccanti è ovviamente da ricercare nell'effetto inotropo-cronotropo negativo con diminuzione del consumo di ossigeno del miocardio. Vi sono comunque anche degli effetti non benefici specie in contesti clinici complessi. L'impossibilità ad aumentare la portata cardiaca per effetto del  $\beta$ -bloccante difatti può condurre a non soddisfare le richieste tissutali specialmente in condizioni di anemia, ipovolemia, febbre, stati settici e ipercatabolici. Se possibile, quindi, la correzione di tali eventi oltre a un monitoraggio emodinamico invasivo e completo può risultare di basilare importanza.

Anche se a volte raccomandata, la somministrazione di calcio-antagonisti e nitrati non risulta essere associata a un effetto preventivo sull'ischemia perioperatoria. La risposta infatti in frequenza cardiaca allo stimolo algogeno e quindi simpatico può non essere totalmente depressa con successivo squilibrio tra apporto e consumo di ossigeno. Riguardo all'uso di  $\alpha_2$ -agonisti, sia nella premedicazione sia in tutto il perioperatorio, si può trovare una corretta applicazione sfruttando l'effetto sedativo, ansiolitico e analgesico, oltre alla limitazione del brivido postoperatorio con diminuzione contestuale del consumo di ossigeno<sup>31</sup>.

Considerazioni di un certo rilievo emodinamico e clinico vanno fatte sugli ACE-inibitori utilizzati soprattutto nell'ipertensione associata a deficit di pompa cardiaca. In pazienti trattati con tali medicinali, l'induzione della narcosi può associarsi frequentemente a fenomeni ipotensivi e bradicardie marcate correggibili solo con vasopressori; inoltre in pazienti

con controllo antalgico tramite catetere peridurale posizionato soprattutto a livello toracico (interventi di chirurgia toracica o alto addome), il blocco del sistema toracico può comportare rilevanti ipotensioni di difficile controllo in tutto il periodo perioperatorio. Ecco perché alcuni autori consigliano la sospensione degli ACE-inibitori e la loro (se possibile) sostituzione con farmaci di altra classe. I tempi più consoni alla sospensione sarebbero: 12h per captopril e quinapril, 24h per enalapril e ramipril<sup>13,32</sup>. Ammesso che la sospensione dell'ACE-inibitore possa essere praticabile nel contesto di una cardiopatia ipertensiva, bisogna riflettere sulla opportunità di tale comportamento nei pazienti con scompenso cardiaco con funzione contrattile eccessivamente depressa, situazione nella quale l'ACE-inibitore risulta essere farmaco essenziale. In casi selezionati può essere necessario il ricorso a monitoraggio emodinamico cruento soprattutto qualora sia ipotizzabile che l'induzione della narcosi si associ a severa ipotensione, che va comunque corretta somministrando gli anestetici lentamente alle minime dosi possibili e evitando le brusche variazioni volumiche acute e le alterazioni elettrolitiche.

#### **2.4 La chirurgia oncologica nei pazienti già sottoposti a rivascolarizzazione percutanea**

Trovare il giusto equilibrio tra il rischio trombotico, dato dall'interruzione della duplice terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) e il rischio emorragico, determinato dall'esecuzione di un intervento chirurgico in corso di terapia antiaggregante, è sicuramente difficile in ogni paziente, ma molto più impegnativo nel paziente oncologico. Il rischio trombotico nei pazienti con stent coronarico sottoposti a chirurgia deriva fondamentalmente dalla combinazione di due fattori principali: l'interruzione precoce di uno o entrambi i farmaci antiaggreganti per limitare il rischio emorragico e l'aumentato stato protrombotico e infiammatorio associato all'intervento chirurgico stesso. La condizione pro-trombotica associata alla presenza *di per sé* del cancro, rende la situazione ancora più delicata per la fisiopatologia complessa e multifattoriale.

Le linee guida ESC raccomandano, quando possibile, di rimandare interventi chirurgici elettivi fino al completamento del periodo di DAPT previsto come ottimale per quel particolare tipo di stent e di eseguire la chirurgia senza sospendere l'aspirina<sup>13</sup>. Nel caso del paziente oncologico, tuttavia, l'intervento chirurgico è difficilmente differibile proprio per la natura aggressiva e evolutiva della patologia, mentre è pienamente condivisibile la necessità di non sospendere l'aspirina; infatti, il timore che l'aspirina possa favorire l'insorgenza di complicanze emorragiche ha spesso portato a optare per la sospensione del trattamento nella fase perioperatoria.

In generale, le procedure chirurgiche dovrebbero essere rimandate di:

- almeno 2 settimane dopo semplice angioplastica con pallone
- almeno 4 settimane, idealmente fino a 3 mesi, dopo impianto di stent metallico (BMS)

- 3-12 mesi dopo impianto di stent medicato (DES), a seconda della condizione clinica che ha portato all'impianto dello stent (rivascolarizzazione elettiva o sindrome coronarica acuta – SCA).

Questa raccomandazione, che differisce da quella riportata dalle linee guida americane dove il periodo di DAPT raccomandato dopo DES è ancora di 12 mesi (180 giorni in casi selezionati qualora il rischio di ritardare l'intervento sia superiore al rischio di trombosi dello stent), deriva da studi che hanno dimostrato come, in caso di impianto di DES di nuova generazione, 3-6 mesi di DAPT siano comparabili, in termini di efficacia e sicurezza, a una DAPT prolungata. In ogni caso, interventi chirurgici elettivi dovrebbero essere rimandati di 12 mesi dopo una SCA, considerato che tale è la durata della DAPT consigliata in questo scenario clinico. Ovviamente tutte le considerazioni fatte relativamente alla chirurgia elettiva sono difficilmente applicabili alla chirurgia oncologica, per definizione indifferibile o differibile per brevi periodi. Resta ad esempio aperto il discorso della chirurgia nel paziente oncologico sottoposto a impianto di stent coronarico per Sindrome coronarica acuta (SCA). In questo caso applicare il consiglio di differire l'intervento oltre l'anno non è facilmente realizzabile.

Un altro aspetto molto importante è quello di evitare inutili procedure di rivascolarizzazione in pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia: la rivascolarizzazione profilattica di routine in questo ambito non ha mostrato alcun beneficio.

L'indicazione alla coronarografia e/o alla rivascolarizzazione nei pazienti candidati a intervento chirurgico deve seguire le attuali linee guida<sup>13</sup>. In ogni caso se un paziente da sottoporre a rivascolarizzazione è anche candidato a una chirurgia oncologica in tempi rapidi, è raccomandato l'utilizzo di impianto di BMS o DES di nuova generazione, per evitare importanti ritardi nella chirurgia. In alcuni casi selezionati anche l'angioplastica con pallone senza impianto di stent può essere considerata una soluzione ragionevole per anticipare l'intervento chirurgico.

La gestione della DAPT diviene particolarmente complessa quando l'intervento chirurgico non può essere rimandato oltre i periodi consigliati. In questi casi è consigliabile, innanzitutto, che la chirurgia venga effettuata in centri con un laboratorio di emodinamica con reperibilità h24 e che l'aspirina venga continuata nel periodo perioperatorio, eccetto in caso di interventi a elevato rischio emorragico, quali interventi neurochirurgici, extra-oculari o chirurgie ricostruttive maggiori.

Per quanto riguarda la decisione di continuare o interrompere l'inibitore del recettore P2Y12, deve invece essere basata sul giudizio clinico di ogni specifico caso, passando attraverso un'attenta valutazione legata al tipo di stent, ai fattori di rischio e al rischio emorragico correlato al paziente e all'intervento chirurgico stesso. La DAPT dovrebbe essere mantenuta, se possibile, durante l'intervento chirurgico, a meno che il rischio di sanguinamento associato alla continuazione dell'inibitore del recettore P2Y12 non sia troppo alto.

Se necessario, il Clopidogrel e il Ticagrelor devono essere sospesi almeno 5 giorni prima dell'intervento chirurgico, mentre il Prasugrel richiede 7 giorni di sospensione per permettere il ripristino della funzionalità piastrinica. Nei pazienti ad alto rischio trombotico per i quali è richiesta la sospensione della terapia con inibitori del recettore P2Y12 a causa di un inaccettabile rischio emorragico, si può praticare la terapia ponte (bridge) con inibitori dei recettori piastrinici glicoproteina IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) con piccole molecole (Tirofiban e Eptifibatide); tuttavia i dati a supporto del loro uso come "bridging" sono scarsi.

In ogni caso, *la DAPT dovrebbe essere ripresa entro 48 h dopo l'intervento chirurgico e l'inibitore del recettore P2Y12 dovrebbe essere risomministrato con una dose di carico.*

Pertanto, la gestione della DAPT nel periodo peri procedurale, nel caso di chirurgia oncologica, deve essere operata nell'ambito di una stretta collaborazione tra oncologo, cardiologo e anestesista, che devono decidere caso per caso basandosi su un'attenta stratificazione del rischio ischemico e emorragico del paziente e dell'intervento chirurgico, aspetto sul quale le linee guida non forniscono al momento alcuna raccomandazione specifica.

## Bibliografia

1. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, Ko CY, Esnaola NF; American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program; American Geriatrics Society. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg.* 2012 Oct;215(4):453-66.
2. Hurria A, Wildes T, Blair SL, Browner IS, Cohen HJ, Deshazo M, Dotan E, Edil BH, Extermann M, Ganti AK, Holmes HM, Jagsi R, Karlekar MB, Keating NL, Korc-Grodzicki B, McKoy JM, Medeiros BC, Mrozek E, O'Connor T, Rugo HS, Rupper RW, Silliman RA, Stirewalt DL, Tew WP, Walter LC, Weir AB 3rd, Bergman MA, Sundar H. Senior adult oncology, version 2.2014: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014 Jan;12(1):82-126.
3. Partridge JS, Harari D, Dhese JK. Frailty in the older surgical patient: a review. *Age Ageing.* 2012 Mar;41(2):142-7
4. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, Young J. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol.* 2015 Jun;26(6):1091-101.
5. PACE participants. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*(2008), 65: 156-163.
6. Huisman MG, Audisio RA, Ugolini G, Montroni I, Viganò A, Spiliotis J, Stabilini C, de Liguori Carino N, Farinella E, Stanojevic G, Veering BT, Reed MW, Somasundar PS, de Bock GH, van Leeuwen BL. Screening for predictors of adverse outcome in onco-geriatric surgical patients: A multicenter prospective cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Jul;41(7):844-51.
7. Huisman MG, Kok M, de Bock GH, van Leeuwen BL. Delivering tailored surgery to older cancer patients: Pre-operative geriatric assessment domains and screening tools - A systematic review of systematic reviews. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Jan;43(1):1-14.
8. Kristjansson SR, Farinella E, Gaskell S e Audisio R. Surgical risk and post-operative complications in older unfit cancer patients. *Cancer Treatment Reviews* 35 (2009): 499-502.
9. van Leeuwen FE, Ng AK. Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):323-330.
10. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Raemaekers JM, Kok WE, Aleman BM, van Leeuwen FE. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med.* 2015 Jun;175(6):1007-17.
11. Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, Russell NS, Poortmans P, Theuvs JC, Schinagl DA, Rietveld DH, Versteegh MI, Visser O, Rutgers EJ, Aleman BM, van Leeuwen FE. Cardiovascular Disease Risk in a Large,

- Population-Based Cohort of Breast Cancer Survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Apr 1;94(5):1061-72.
12. Murbraech K, Wethal T, Smeland KB, Holte H, Loge JH, Holte E, Rösner A, Dalen H, Kiserud CE, Aakhus S. Valvular Dysfunction in Lymphoma Survivors Treated With Autologous Stem Cell Transplantation: A National Cross-Sectional Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Mar;9(3):230-9.
  13. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoefl A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Lüscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014 Sep 14;35(35):2383-431.
  14. Shapiro R, Barsuk D, Segev L, Shimon-Paluch S, Berkenstadt H, Zippel DB, Papa MZ. Pre-operative cardiac workup after anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. Is it really necessary? *Ann R Coll Surg Engl*. 2011 Mar;93(2):127-9.
  15. Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, Wujtewicz M, Swierblewski M. Is prolongation of the QTc interval during isoflurane anaesthesia more prominent in women pretreated with anthracyclines for breast cancer? *Br J Anaesth*. 2004 May;92(5):658-61.
  16. Arbel Y, Swartzon M, Justo D. QT prolongation and Torsades de Pointes in patients previously treated with anthracyclines. *Anticancer Drugs*. 2007 Apr;18(4):493-8.
  17. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, Bergsland E, Ngai J, Holmgren E, Wang J, Hurwitz H. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Aug 15;99(16):1232-9.
  18. Schutz FA, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol*. 2011 Jun;22(6):1404-12.
  19. Keefe D, Bowen J, Gibson R, Tan T, Okera M, Stringer A. Noncardiac vascular toxicities of vascular endothelial growth factor inhibitors in advanced cancer: a review. *Oncologist*. 2011;16(4):432-44.
  20. Hompes D, Ruers T. Review: incidence and clinical significance of Bevacizumab-related non-surgical and surgical serious adverse events in metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Sep;37(9):737-46.
  21. Barni S, Petrelli F, Cabiddu M. Cardiotoxicity of antiemetic drugs in oncology: An overview of the current state of the art. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Jun;102:125-34.
  22. Yang SW, Park KH, Zhou YJ. The Impact of Hypoglycemia on the Cardiovascular System: Physiology and Pathophysiology. *Angiology*. 2016 Oct;67(9):802-9.
  23. Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miloradovic V, Stanojevic D, Babic M, Giga V, Dobric M, Trenell MI, Lalic N, Seferovic PM, Jakovljevic DG. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2016 Oct;53(5):737-44.
  24. Kim SM, George B, Alcaraz-Franco D, Campbell CL, Charnigo R, Delisle B, Hundley J, Darrat Y, Morales G, Elayi SC, Bailey AL. QT prolongation is associated with increased mortality in end stage liver disease. *World J Cardiol*. 2017 Apr 26;9(4):347-354.
  25. Kosar F, Ates F, Sahin I, Karıncaoglu M, Yildirim B. QT interval analysis in patients with chronic liver disease: a prospective study. *Angiology*. 2007 Apr-May;58(2):218-24.
  26. Coroviđ N, Durakoviđ Z, Misigoj-Durakoviđ M. Dispersion of the corrected QT interval in the electrocardiogram of the ex-prisoners of war. *Int J Cardiol*. 2003 Apr;88(2-3):279-83.
  27. Casiero D, Frishman WH. Cardiovascular complications of eating disorders. *Cardiol Rev*. 2006 Sep-Oct;14(5):227-31.
  28. Fazio G, Vernuccio F, Grutta G, Re GL. Drugs to be avoided in patients with long QT syndrome: Focus on the anaesthesiological management. *World J Cardiol*. 2013 Apr 26;5(4):87-93.
  29. Paventi S, Santevecchi A, Ranieri R. Effects of sevoflurane versus propofol on QT interval. *Minerva Anesthesiol*. 2001 Sep;67(9):637-40.
  30. Lichtor J.L., Zalny J.P., Psychological preparation and preoperative medication. *Anesthesia*. Miller R.D (Editor). Churchill Livingstone, 1994; pag: 1015-1043.
  31. Hayashi Y, Maze M. Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1993 Jul;71(1):108-18.
  32. Coriat P, Richer C, Douraki T, Gomez C, Hendricks K, Giudicelli JF, Viars P. Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology*. 1994 Aug;81(2):299-307.

### 3 La gestione dell'ipertensione nel paziente oncologico

Alessandro Inno<sup>1</sup>, Matteo Sarocchi<sup>2</sup>, Andrea Bellodi<sup>3</sup>, Giovanna Piscopo<sup>4</sup>, Eleonora Arboscello<sup>3</sup>, Carmela Coppola<sup>4</sup>, Nicola Maurea<sup>4</sup>, Stefania Gori<sup>1</sup>, Paolo Spallarossa<sup>2</sup>

L'ipertensione arteriosa rappresenta la comorbilità più frequente nei pazienti oncologici<sup>1,2</sup>. Per un paziente malato di cancro, l'essere o il non essere iperteso è un fattore cruciale. L'ipertensione non solo favorisce l'infarto, l'ictus e l'insufficienza cardiaca, ma aumenta significativamente il rischio di morire di cancro<sup>3</sup>, di subire gli effetti cardiotossici dei trattamenti antineoplastici, specialmente quelli contenenti antracicline<sup>4</sup>, e di intralciare il regolare svolgimento delle cure oncologiche. È pertanto molto importante che l'oncologo sappia se un paziente soffre di ipertensione, se questa è ben curata e, in caso negativo, si adoperi per ottimizzare il trattamento, eventualmente in collaborazione col cardiologo.

Si ritiene che prima dell'inizio della terapia antineoplastica, circa il 30% dei pazienti sia iperteso, con prevalenza sostanzialmente sovrapponibile a quella osservata nella popolazione generale<sup>5</sup>. Non ci sono dati accurati che ci rivelino quale sia l'adeguatezza del trattamento antipertensivo al momento della diagnosi di tumore, ma è ragionevole che essa non si discosti molto da quanto avviene nella popolazione generale e che sia pertanto ampiamente insoddisfacente. Infatti, solo poco più della metà dei pazienti ipertesi è ben curata (54%), vale a dire con valori di PA che raggiungono gli obiettivi terapeutici. I restanti pazienti ipertesi non hanno la pressione a target perché non sanno di essere ipertesi (15%), sanno di esserlo ma non si curano (9%), oppure assumono una terapia sottopotenziata che non li porta ai valori raccomandati (22%)<sup>6</sup>.

È stato documentato che circa un terzo dei pazienti normotesi al momento della diagnosi del cancro diventa iperteso nei mesi successivi la diagnosi<sup>7</sup>. Alcune terapie antineoplastiche possono inoltre aumentare il rischio di sviluppare una ipertensione di nuova insorgenza o di peggiorare una ipertensione già nota<sup>8</sup>.

La segnalazione dell'ipertensione e della sua severità negli studi clinici in oncologia si basa generalmente sui Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) del National Cancer Institute, che costituiscono un sistema elaborato al fine di uniformare la modalità di segnalazione e gradazione di tutti i possibili eventi avversi. Tale sistema, che peraltro ha subito delle modificazioni nel tempo, non è completamente sovrapponi-

1. U.O.C. Oncologia Medica – Ospedale "Sacro Cuore – Don Calabria" Negrar (VR)

2. Clinica di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Ospedale Policlinico San Martino, Genova

3. Clinica di Medicina Interna, Ospedale Policlinico San Martino, Genova

4. S.C. Cardiologia, Istituto Nazionale Tumori - IRCCS - Fondazione G. Pascale di Napoli

TABELLA 13. Classificazione dell'ipertensione

Livello pressorio	Sistemi di classificazione della pressione arteriosa			
	CTCAE 3.0 (2006) <sup>9</sup>	CTCAE 4.03 (2010) <sup>10</sup>	JNC 8 (2014) <sup>11</sup>	ESH/ESC (2013) <sup>12</sup>
Ottimale	-	-	-	Sistolica: < 120 mmHg Diastolica: < 80 mmHg
Normale	-	-	Sistolica: < 120 mmHg Diastolica: < 80 mmHg	Sistolica: 120-129 mmHg Diastolica: 80-84 mmHg
Normale-alta	-	-	Sistolica: 120-139 mmHg Diastolica: 80-89 mmHg	Sistolica: 130-139 mmHg Diastolica: 85-89 mmHg
Ipertensione di grado 1	Aumento asintomatico e transitorio (< 24 ore) della PA > 20 mmHg (diastolica) o > 150/100 mmHg; non indicati provvedimenti	Pre-ipertensione (sistolica 120-139 mmHg o diastolica 80-89 mmHg)	Ipertensione stadio 1 Sistolica: 140-159 mmHg Diastolica: 90-99 mmHg	Sistolica: 140-159 mmHg Diastolica: 90-99 mmHg
Ipertensione di grado 2	Aumento sintomatico, ricorrente o persistente (≥24 ore) della PA > 20 mmHg (diastolica) o > 150/100 mmHg; può essere indicata una monoterapia	Ipertensione stadio 1 (sistolica 140 - 159 mmHg o diastolica 90 - 99 mmHg); indicate terapia medica; aumento sintomatico, ricorrente o persistente (≥24 ore) >20 mmHg (diastolica) or >140/90 mmHg se in precedenza la pressione era normale; indicata monoterapia	Ipertensione stadio 2 Sistolica: ≥ 160 mmHg Diastolica: ≥ 100 mmHg	Sistolica: 160-179 mmHg Diastolica: 100-109 mmHg
Ipertensione di grado 3	Indicato più di un farmaco o una terapia anti-ipertensiva più intensiva della precedente	Ipertensione stadio 2 (sistolica ≥ 160 mmHg o diastolica ≥100 mmHg); indicato più di un farmaco o una terapia anti-ipertensiva più intensiva della precedente	-	Sistolica: ≥ 180 mmHg Diastolica: ≥ 110 mmHg
Ipertensione di grado 4	Conseguenze pericolose per la vita (es. crisi ipertensive)	Conseguenze pericolose per la vita (es. ipertensione maligna, deficit neurologici transitori o permanenti, crisi ipertensiva); indicati provvedimenti urgenti	-	-
Ipertensione di grado 5	Morte	Morte	-	-

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; JNC: Joint National Committee; ESH: European society of Hypertension; ESC: European society of Cardiology

bile ad altri sistemi di classificazione dell'ipertensione utilizzati in ambito cardiologico e quindi può essere utile conoscere le principali differenze tra i diversi metodi di classificazione per evitare problemi di comunicazione e confronto tra diversi specialisti (**TABELLA 13**)<sup>9-12</sup>.

Prima di vedere nel dettaglio quali sono i trattamenti più frequentemente responsabili di ipertensione e quali sono le strategie migliori per gestire queste forme di ipertensione iatrogena è opportuno richiamare alla mente alcuni concetti essenziali che devono orientare la gestione e il trattamento dell'ipertensione nella popolazione generale<sup>12</sup>. Per ipertensione si intendono valori di PA $\geq$ 140/90. Tanto più i valori di PA sistolica e/o diastolica superano questi valori tanto maggiore è il rischio cardiovascolare.

- Il valore soglia di 140/90 si riferisce alla pressione misurata nello studio medico (office blood pressure). Nel caso di PA automisurata dal paziente (home blood pressure) o misurata dal cosiddetto holter pressorio (ambulatory blood pressure) questo valore si abbassa a 135/85.
- Il rischio cardiovascolare non dipende solo dalla severità dell'ipertensione, ma è il prodotto dell'interazione di numerosi fattori, i principali dei quali sono riportati nella **TABELLA 14**. In tutti i pazienti bisognereb-

**TABELLA 14**

Fattori di rischio per l'insorgenza di complicanze da ipertensione arteriosa

<b>Diabete mellito</b>
<b>Malattia cardiovascolare nota:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ictus ischemico, emorragia cerebrale o TIA</li> <li>• Infarto miocardico, angina, rivascolarizzazione coronarica, insufficienza cardiaca</li> <li>• Arteriopatia periferica</li> <li>• Emorragie o essudati retinici e papilledema</li> </ul>
<b>Insufficienza renale nota o subclinica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Microalbuminuria o proteinuria (&gt;30 mg/24 ore)</li> <li>• Creatinina sierica &gt;1.5 mg/dl nel maschio e &gt;1.4 mg/dl nella femmina</li> <li>• GFR calcolata o stimata &lt;60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Danno d'organo subclinico precedentemente documentato da:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG o ecocardiogramma con riscontro di ipertrofia ventricolare sinistra</li> <li>• Ecografia carotidea con riscontro di ispessimento parietale o placca</li> </ul>
<b><math>\geq</math> 3 dei seguenti fattori di rischio cardiovascolare:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Età (&gt;55 anni per il maschio, &gt; 65 anni per la femmina)</li> <li>• Fumo</li> <li>• Dislipidemia, definita da: <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Colesterolo totale &gt;190 mg/dl, oppure</i></li> <li><i>Colesterolo LDL &gt;130 mg/dl, oppure</i></li> <li><i>Colesterolo HDL &lt;40 mg/dl nel maschio, &lt;46 mg/dl nella femmina, oppure</i></li> <li><i>Trigliceridi &gt;150 mg/dl</i></li> </ul> </li> <li>• Glicemia a digiuno &gt;100 mg/dl</li> <li>• Anamnesi familiare di malattia cardiovascolare precoce (familiare di primo grado di sesso maschile &lt; 55 anni, o familiare di primo grado di sesso femminile &lt;65 anni)</li> <li>• Obesità addominale (circonferenza vita &gt;102 cm nel maschio e &gt;88 cm nella femmina)</li> </ul>

PAS: pressione arteriosa sistolica  
PAD: pressione arteriosa diastolica  
TIA: transient ischemic attack

GFR: glomerular filtration rate  
ECG: elettrocardiogramma  
LDL: low-density lipoprotein

HDL: high-density lipoprotein

be effettuare una valutazione del rischio cardiovascolare globale<sup>5,13</sup> che quindi richiede, oltre a una misurazione della pressione arteriosa, anche una accurata raccolta dell'anamnesi cardiovascolare e, se non effettuati recentemente, l'esecuzione di esami di laboratorio e strumentali (determinazione di creatininemia, glicemia a digiuno e assetto lipidico, esame urine, ECG, ecocardiogramma) al fine di indagare la presenza dei fattori di rischio<sup>5,12</sup>.

- L'obiettivo della terapia è di avere valori <140/90. In passato si sono scontrati, con alterne fortune, due approcci alla cura dell'ipertensione che possono essere sintetizzati con queste due formule: "the lower the better" e "the J-shaped curve". Secondo il "the lower the better", valori pressioni inferiori al target sarebbero da preferirsi, specialmente in alcune categorie di pazienti come i diabetici o i nefropatici. Per contro ci sono studi che dimostrano che eccessivi abbassamenti della PA sistolica e soprattutto della diastolica comportano un aumento del rischio cardiovascolare, specie nei soggetti anziani, con una curva di sopravvivenza la cui forma richiama la lettera J dell'alfabeto. Allo stato attuale il "the lower the better" sembra trovare più critiche che consensi e la maggior parte degli esperti suggerisce di assumere un atteggiamento terapeutico prudente, senza mirare ad avere valori di PA più bassi del limite consigliato.
- Nei pazienti anziani può essere utile iniziare il trattamento solo quando la PA è maggiore di 160 mmHg.
- Elevati valori di PA sistolica (>180) o diastolica (>120) non sono sufficienti per parlare di emergenze ipertensive, per le quali devono coesistere sintomi o segni di danno d'organo minaccioso o ingravescente a livello cardiaco, neurologico o renale. Se non ci sono elementi clinici minacciosi, il trattamento non deve comprendere provvedimenti drastici e può limitarsi a potenziamento delle cure ricorrendo anche a misure ansiolitiche.

### 3.1 Farmaci oncologici e ipertensione

#### Inibitori dell'angiogenesi

I farmaci oncologici maggiormente associati a ipertensione sono certamente gli inibitori dell'angiogenesi [14]. L'angiogenesi consente l'apporto di sangue al tessuto tumorale e è fondamentale per la crescita e la proliferazione delle cellule neoplastiche. Si tratta di un processo molto complesso, regolato da numerose vie del segnale. La via principalmente implicata nell'angiogenesi è quella costituita dal fattore di crescita dell'endotelio vascolare (vascular endothelial growth factor, VEGF) e dai suoi recettori (VEGFR) [15]. Oltre a essere implicata nell'angiogenesi tumorale, la via del VEGF svolge un importante ruolo fisiologico nella regolazione delle funzioni delle cellule endoteliali.

Il sistema del VEGF comprende quattro ligandi (VEGF-A, -B, -C e -D) e tre recettori (VEGFR-1, -2 e -3). Il legame tra VEGF-A e VEGFR-2 espresso

sulla membrana delle cellule endoteliali è responsabile dei principali effetti biologici tra cui vasodilatazione, sopravvivenza e proliferazione cellulare, migrazione cellulare e differenziazione in vasi sanguigni maturi<sup>16</sup>.

La via del segnale di VEGF può essere inibita a diversi livelli dai farmaci anti-angiogenici (**TABELLA 15**), che sono:

- Bevacizumab, anticorpo monoclonale anti-VEGF-A
- Aflibercept, proteina ricombinante (costituita dalla fusione porzioni extracellulari di VEGFR-1 e -2 con il frammento cristallizzabile di una immunoglobulina IgG), che inibisce VEGF-A, VEGF-B e il fattore di crescita placentare (placental growth factor, PlGF)
- Ramucirumab, anticorpo monoclonale anti-VEGFR-2
- Sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, lenvatinib, nintedanib, cabozantinib, che sono inibitori multichinasi, ossia piccole molecole orali inibitrici dell'attività tirosinchinasi di molteplici recettori di membrana tra cui VEGFR.

L'incidenza riportata in letteratura di ipertensione arteriosa in corso di terapia anti-angiogenica varia dal 17% all'80%, a seconda del farmaco e dello studio clinico considerati<sup>1</sup>. In una recente e ampia meta-analisi sulla tossicità dei farmaci anti-angiogenici sono stati riportati 4.123 eventi di ipertensione su 18.677 pazienti che avevano ricevuto un farmaco anti-angiogenico, rispetto a 877 eventi su 16.698 pazienti che avevano ricevuto trattamenti oncologici non comprendenti farmaci anti-angiogenici, con un odds ratio di 5.28 (IC 95%: 4,53-6,15) per ipertensione di qualsiasi grado e di 5.59 (IC 95%: 4,67-6,69) per ipertensione severa; in questa meta-analisi il numero di pazienti da trattare con farmaci anti-angiogenici per osservare un caso di ipertensione (number needed to harm, NNH) è stato di 6, mentre il NNH per ipertensione severa è stato di 17 [17]. La **TABELLA 15** riporta l'incidenza di ipertensione e di ipertensione severa per ciascun farmaco anti-angiogenico<sup>18-29</sup>.

La fisiopatologia dell'ipertensione secondaria a farmaci anti-angiogenici non è del tutto nota e probabilmente comprende molteplici meccanismi<sup>30</sup>. Il meccanismo principale sembra essere la riduzione dei livelli di ossido nitrico (NO). Normalmente, infatti, l'attivazione di VEGFR-2 da parte di VEGF induce l'espressione di NO-sintasi con conseguente produzione di NO, che promuove la permeabilità vascolare e la vasodilatazione e contribuisce all'omeostasi del sodio a livello renale. L'inibizione della via di VEGF determina ridotta sintesi di NO con conseguente aumento del tono vascolare e ipertensione<sup>31</sup>. Altri meccanismi ipotizzati sono l'induzione della sintesi di sostanze vasocontritrici quali endotelina 1<sup>32</sup>, l'apoptosi delle cellule endoteliali con conseguente rarefazione dei capillari e aumento delle resistenze periferiche<sup>33</sup>, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone dovuto all'ischemia glomerulare che potrebbe verificarsi in seguito a disfunzione endoteliale<sup>34</sup>, e un aumento della rigidità delle pareti arteriose<sup>35</sup>.

L'ipertensione da farmaci anti-angiogenici può essere una espressione

Farmaco	Target	Classe
Aflibercept	VEGF-A e -B, PlGF	Proteina di fusione
Axitinib	VEGFR-1, -2 e -3	Inibitore multichinasi
Bevacizumab	VEGF-A	Anticorpo monoclonale
Cabozantinib	VEGFR, MET, KIT, RET, AXL, FLT3	Inibitore multichinasi
Lenvatinib	VEGFR1, 2 e 3, FGFR1, 2, 3 e 4, PDGFR $\alpha$ , KIT e RET	Inibitore multichinasi
Nintedanib	VEGFR 1, 2 e 3, PDGFR $\alpha$ e $\beta$ , FGFR 1, 2 e 3	Inibitore multichinasi
Pazopanib	VEGFR 1, 2 e 3, PDGFR- $\alpha$ e - $\beta$ , e c-KIT	Inibitore multichinasi
Ramucirumab	VEGFR2	Anticorpo monoclonale
Regorafenib	VEGFR1, -2, -3, TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E, PDGFR, FGFR	Inibitore multichinasi
Sorafenib	CRAF, BRAF, c-KIT, FLT-3, VEGFR 2, VEGFR 3, PDGFR- $\beta$	Inibitore multichinasi
Sunitinib	PDGFR $\alpha$ e $\beta$ , VEGFR 1, 2 e 3, cKIT, FLT3 CSF-1R, RET	Inibitore multichinasi
Vandetanib	VEGFR 2 e 3, EGFR, RET	Inibitore multichinasi

**TABELLA 15**

Farmaci anti-angiogenici e incidenza di ipertensione arteriosa

\* Grado  $\geq 3$  secondo la classificazione del National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events  
 RTC: trial clinico randomizzato:  
 n= numero di pazienti trattati con l'inibitore dell'angiogenesi nell'ambito dello studio o metanalisi

farmacodinamica di efficace inibizione del target. Numerose osservazioni suggeriscono che l'ipertensione in corso di terapia angiogenica possa rivestire un ruolo predittivo positivo di risposta al trattamento. In uno studio retrospettivo su oltre 4.500 pazienti affetti da carcinoma renale, ad esempio, l'ipertensione associata a sunitinib è risultata essere associata in maniera indipendente e statisticamente significativa a una migliore sopravvivenza (sopravvivenza mediana di 30,9 mesi vs 7,2 mesi,  $p < 0,0001$ )<sup>36</sup> e analoghi dati sono disponibili anche per altri inibitori dell'angiogenesi in differenti neoplasie<sup>37,38</sup>. Altri studi invece non hanno confermato tali risultati<sup>39,40</sup>, per cui i dati a oggi disponibili sul possibile ruolo predittivo dell'ipertensione per i farmaci anti-angiogenici non sono da ritenersi conclusivi.

### Farmaci alchilanti e inibitori dei microtubuli

Oltre ai farmaci anti-angiogenici, anche altri trattamenti oncologici possono essere responsabili in misura minore di ipertensione. Gli agenti alchilanti, in particolare il cisplatino, possono causare ipertensione mediante un danno diretto alla cellula endoteliale, con conseguente disfunzione endoteliale e vasocostrizione arteriosa. La disfunzione endoteliale può essere tardiva, e l'ipertensione può manifestarsi anche numerosi anni dopo il trattamento. Un aumento della micro-albuminuria, che costituisce un marcatore di danno endoteliale, è stato riportato a distanza di almeno 10 anni dalla terapia nel 22% dei pazienti trattati con cisplatino per tumo-

Indicazioni	Incidenza ipertensione (tutti i gradi)	Incidenza ipertensione (grado severo)*	Autore, anno <sup>Ref</sup>
Carcinoma del colon-retto	42.4%	17.4%	Qi et al 2014 <sup>18</sup>
Carcinoma del rene	40%	13.1%	Qi et al, 2013 <sup>19</sup>
Carcinoma del colon-retto, della mammella, del polmone non a piccole cellule, dell'ovaio, della cervice, del rene	23.6%	7.9%	Ranpura et al, 2010 <sup>20</sup>
Carcinoma midollare della tiroide	27.8%	12%	Zhang et al, 2016 <sup>21</sup>
Carcinoma differenziato della tiroide	47%	17.7%	Zhou et al, 2016 <sup>22</sup>
Carcinoma del polmone non a piccole cellule	3.5%	0.6%	Reck et al, 2014 <sup>23</sup>
Carcinoma del rene, Sarcoma dei tessuti molli	35.9%	6.5%	Qi et al, 2013 <sup>24</sup>
Carcinoma gastrico e della giunzione gastro-esofagea	21.6%	8.2%	Abdel Rahman et al, 2016 <sup>25</sup>
Carcinoma del colon-retto, GIST	44.4%	12.5%	Wang et al, 2014 <sup>26</sup>
Carcinoma del rene, epatocarcinoma, carcinoma differenziato della tiroide	21.3%	5.9%	Yang et al, 2017 <sup>27</sup>
Carcinoma del rene, Carcinoma neuroendocrino del pancreas ben differenziato	21.6%	6.8%	Zhu et al, 2009 <sup>28</sup>
Carcinoma midollare della tiroide	24.2%	6.4%	Qi et al, 2013 <sup>29</sup>

re geminale del testicolo<sup>41</sup>. I farmaci che interferiscono con la funzione dei microtubuli (alcaloidi della vinca, taxani, eribulina)<sup>8</sup> possono determinare anch'essi un danno endoteliale che può essere responsabile di ipertensione, sebbene l'incidenza di ipertensione negli studi clinici con questi farmaci sia inferiore al 10%.

### Corticosteroidi

L'ipertensione si verifica sino all'80% dei casi in corso di trattamento con questi farmaci e è spesso in associazione a insulino-resistenza, diabete e dislipidemia. Essa risulta principalmente dalla ritenzione di sodio e di acqua<sup>42</sup>.

### Eritropoietina

L'ipertensione si verifica in circa il 30% dei pazienti trattati con eritropoietina e si manifesta nelle prime settimane di trattamento. Essa è il frutto di diversi fattori tra cui l'aumentata viscosità, l'aumento di vasopressine, il remodelling vascolare con relativo cambiamento delle concentrazioni di ioni a livello delle cellule muscolari lisce, e la ridotta risposta parietale a stimoli vasodilatatori<sup>42</sup>.

### Lesione dei barocettori carotidei

La disfunzione dei barocettori carotidei successiva a interventi chirur-

gici o trattamenti radianti a carico del distretto cervico-facciale può causare ipertensione transitoria o crisi ipertensive, tachicardia, ipotensione ortostatica [43]. Essa deriva solitamente un ipertono simpatico con associata riduzione parasimpatica e è fucilata da un processo di aterosclerosi accelerata che può derivare dagli interventi radianti<sup>42</sup>.

### 3.2 Gestione dell'ipertensione nel paziente oncologico

Non esistono al momento delle vere e proprie linee guida specifiche per la gestione dell'ipertensione del paziente oncologico. Sono state tuttavia formulate raccomandazioni da parte di esperti e documenti di consenso di società scientifiche per la corretta gestione dell'ipertensione, soprattutto per i pazienti trattati con farmaci anti-angiogenici<sup>5,13,30,44</sup>.

#### Inibitori dell'angiogenesi

Per quanto riguarda la finalità del trattamento dell'ipertensione correlata a farmaci anti-angiogenici bisogna considerare che tali farmaci sono al momento approvati solo per il trattamento di pazienti con tumori metastatici e, quindi, con aspettativa di vita limitata. In questi pazienti l'obiettivo del controllo dei valori pressori non è tanto quello di ridurre a lungo termine il rischio di malattie cardiovascolari, come invece lo è per la popolazione generale, bensì quello di evitare una interruzione precoce del trattamento antineoplastico a causa dell'ipertensione, e di ridurre l'incidenza di eventi avversi seri e talora anche fatali associati all'ipertensione [5]. Vi sono inoltre dati che suggeriscono che un adeguato controllo delle comorbidità del paziente oncologico, inclusa quindi l'ipertensione, può tradursi in un miglioramento della sopravvivenza<sup>2</sup>.

La valutazione del rischio cardiovascolare globale (vedi sopra) è di fondamentale importanza nei pazienti candidati a terapia anti-angiogenica. I pazienti con elevato rischio cardiovascolare sono stati generalmente esclusi dagli studi registrativi, per cui tali pazienti devono essere sempre considerati e gestiti come pazienti a rischio molto elevato, e il trattamento con farmaci anti-angiogenici effettuato con estrema cautela e assiduo monitoraggio per l'identificazione precoce dei possibili eventi avversi.

I pazienti che hanno PA elevata prima di iniziare il trattamento oncologico, siano essi naïve o in terapia anti-ipertensiva cronica, dovrebbero essere portati a target prima dell'avvio delle cure. Qualora il livello raccomandato di pressione non venga raggiunto in tempi ragionevoli, non è necessario procrastinare eccessivamente l'inizio della terapia anti-angiogenica, ma questa può essere iniziata appena la pressione si abbassi al di sotto dei livelli pressori che potrebbero determinare complicanze acute, pianificando la prosecuzione della titolazione della terapia anti-ipertensiva durante il trattamento anti-angiogenico<sup>5</sup>.

L'ipertensione da farmaci anti-angiogenici si manifesta in genere nelle prime settimane di trattamento, e soltanto raramente rappresenta una complicanza più tardiva. Si consiglia quindi un monitoraggio particolarmente stretto nel corso del primo periodo di trattamento<sup>5,30</sup>. Trattamenti

che prevedono infusioni periodiche del farmaco o trattamenti per os la cui schedula di somministrazione prevede dei periodi programmati di sospensione possono causare rialzi pressori in relazione temporale alla assunzione della terapia oncologica seguiti da normalizzazione dei valori. In questi casi l'intensità della terapia anti-ipertensiva dovrà modularsi in base all'andamento pressorio<sup>30</sup>. Se nel corso della terapia anti-angiogenica si verifica un aumento della pressione, andrebbe iniziato un trattamento anti-ipertensivo o intensificato il trattamento già in corso (aumentando la posologia del farmaco anti-ipertensivo in corso o aggiungendo un altro farmaco). È molto importante controllare spesso la funzione renale e la presenza di proteinuria che potrebbe fare presagire una forma di ipertensione maligna o accelerata.

Per il trattamento anti-ipertensivo possono essere utilizzate diverse classi di farmaci (ACE-inibitori o sartani, calcio-antagonisti, diuretici tiazidici, beta-bloccanti) e non vi sono al momento delle chiare evidenze che una classe di farmaci possa essere superiore alle altre nel controllo dell'ipertensione da anti-angiogenici. I criteri di scelta del trattamento dovrebbero conto delle caratteristiche dei farmaci elencati nella **TABELLA 16**<sup>5</sup>.

**TABELLA 16.** Avvertenze, controindicazioni e considerazioni per le principali classi di farmaci anti-ipertensivi

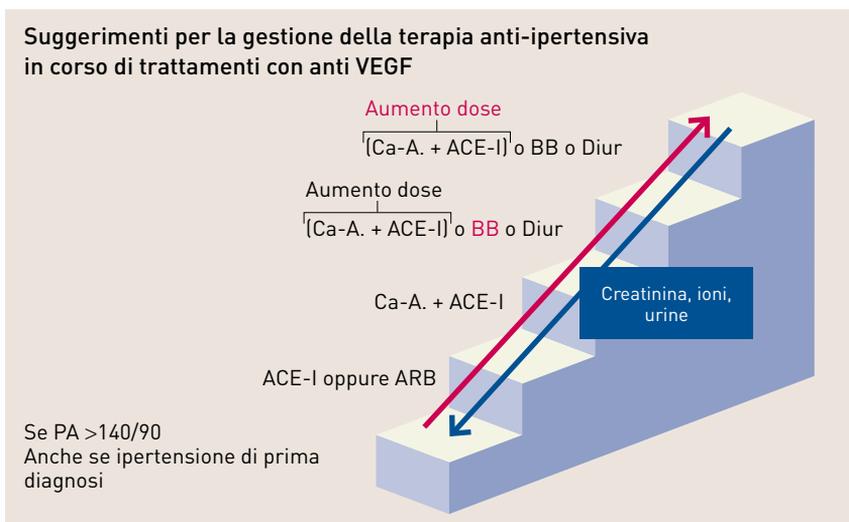
Classe	Avvertenze o controindicazioni tumore-specifiche	Situazioni che ne suggeriscono la scelta	Avvertenze o controindicazioni generali
ACE-inibitori	Somministrazione concomitante con farmaci antineoplastici a escrezione renale (ad es. cisplatino e pemetrexed); iperkaliemia	Disfunzione del ventricolo sinistro; neuropatia diabetica	Malattia renovascolare; insufficienza renale
Sartani	Somministrazione concomitante con farmaci antineoplastici a escrezione renale (ad es. cisplatino e pemetrexed); iperkaliemia	Intolleranza agli ACE inibitori; disfunzione del ventricolo sinistro; neuropatia diabetica	Malattia renovascolare; insufficienza renale
Beta-bloccanti	Astenia, fatigue, malessere generale, trattamento con farmaci che prolungano l'intervallo QT	Angina, anamnesi di infarto del miocardio, ansia, tachicardia	Bradicardia/blocchi di conduzione; diabete (rischio di ipoglicemia); asma/BPCO; severa arteriopatia
Calcio-antagonisti diidropiridinici	Edema agli arti inferiori	Pazienti anziani; ipertensione sistolica isolata; ipertensione severa	Edema pre-esistente
Diuretici tiazidici	Gotta; ipercalcemia; ipokaliemia; pazienti giovani ( $\leq 45$ anni); trattamento con farmaci che prolungano l'intervallo QT	Pazienti anziani; ipertensione sistolica isolata; prevenzione di ictus secondario; terapia meno costosa; terapia steroidea	Gotta; documentata allergia ai sulfamidici

In linea generale conviene iniziare con un calcio antagonista diidropiridinico o un ACE-inibitore. In caso di risposta insoddisfacente ci sono due approcci per potenziare la terapia: portare i farmaci alla dose massima consentita e solo in caso di risposta inadeguata aggiungere altri farmaci; oppure ricorrere precocemente all'associazione di farmaci. Il secondo approccio, leggermente più macchinoso, offre alcuni vantaggi. Innanzitutto riduce gli effetti indesiderati dei farmaci, sia perché essi sono spesso dose dipendente, sia perché alcuni farmaci contrastano gli effetti indesiderati di altri farmaci (es: beta-bloccanti e bloccanti il sistema renina-angiotensina possono rispettivamente ridurre tachicardia e edema malleolare causato dai calcio antagonisti). In secondo luogo, l'aggiungere un secondo farmaco a una dose moderata di un primo farmaco produce un maggior abbassamento della PA rispetto alla titolazione del primo farmaco (**FIGURA 3**). Per quanto riguarda i calcio-antagonisti, quelli non-diidropiridinici (diltiazem e verapamil) sono da evitare per potenziali interazioni con alcuni farmaci anti-angiogenici. Infatti, diltiazem e verapamil sono inibitori del citocromo CYP3A4, importante nel metabolismo di numerosi inibitori multichinasici. Secondo un approccio fisiopatologico al problema dell'ipertensione da farmaci anti-angiogenetici, ci sarebbe un forte razionale all'uso di farmaci che aumentano la biodisponibilità di NO come i nitrati long-acting o il nebulololo, un betabloccante dotato di questa proprietà ancillare. Tuttavia ci sono studi preclinici che evidenziano come l'angiogenesi indotta dal VEGF sia NO dipendente e al momento non c'è sicura dimostrazione che terapia con nitrati e nebulololo non comprometta l'attività antitumorale di questi farmaci<sup>45</sup>.

Come già ricordato, il primo obiettivo del trattamento anti-ipertensivo è quello di consentire al paziente di proseguire il trattamento anti-angiogenico; tuttavia, qualora con la terapia anti-ipertensiva il controllo pressorio non fosse adeguato o vi fossero livelli di pressione 160/100

**FIGURA 3**

Possibili strategie terapeutiche del trattamento dell'ipertensione. Inizio con un singolo farmaco e successiva associazione, riservando la titolazione alle dosi più elevate delle singole molecole negli stadi successivi.



mmHg, bisogna prendere in considerazione la riduzione di posologia, la sospensione temporanea o l'interruzione definitiva della terapia anti-angiogenica<sup>5,30</sup>.

#### Farmaci alchilanti e inibitori dei microtubuli

Anche per quanto riguarda i pazienti in terapia con agenti citotossici che possono associarsi all'insorgenza di ipertensione, quali gli agenti alchilanti e i veleni del fuso mitotico, non vi sono delle linee guida specifiche e bisogna rifarsi alle linee guida generali per il trattamento dell'ipertensione arteriosa<sup>11</sup>, evitando i farmaci anti-ipertensivi per i quali ci possono essere delle controindicazioni legate al tumore o alle comorbidità (TABELLA 16)<sup>5</sup>. Bisogna tenere presente che in alcuni pazienti, soprattutto quelli trattati con cisplatino, l'ipertensione non compare necessariamente in corso di trattamento ma può insorgere a distanza di anni dal termine di un trattamento adiuvante, quando tali pazienti possono essere ormai guariti dal cancro<sup>41</sup>. Pertanto, nel programma di follow-up oncologico di questi pazienti, la misurazione della pressione arteriosa deve essere parte integrante dei controlli clinici e particolare attenzione deve essere prestata al controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e alle modifiche degli stili di vita.

#### Corticosteroidi

Il trattamento si basa, ove possibile, sulla riduzione dei corticosteroidi e sul controllo dell'introito di liquidi e di sale. Farmacologicamente è bene iniziare con i diuretici e successivamente si possono aggiungere calcioantagonisti, ACE-I o simpaticolitici centrali<sup>42</sup>.

#### Eritropoietina

Questa forma di ipertensione può essere trattata ricorrendo ai principali farmaci antipertensivi tenendo conto che nei pazienti nefropatici i migliori risultati sono stati ottenuti con i calcio-antagonisti<sup>42</sup>.

### 3.3 Trattare l'ipertensione con rigore ma con buon senso

Il compito del medico non è quello di trattare una malattia, bensì quello di curare un paziente con una malattia. Nello specifico, esiste una grossa differenza fra il trattamento dell'ipertensione e il trattamento del paziente oncologico iperteso.

Occorre innanzi tutto tenere presente gli aspetti psicologici del problema. L'ipotesi di ipertensione reattiva da stress deve sempre essere presa in considerazione, specialmente nei casi in cui la diagnosi di ipertensione coincide con la diagnosi di tumore. Bisogna pertanto valutare l'utilità di un trattamento ansiolitico e soprattutto usare prudenza nella scelta dei farmaci antiipertensivi e del loro dosaggio. È inoltre importante tenere a mente che nel paziente oncologico in terapia anti-ipertensiva cronica lo scadimento delle condizioni generali e dello stile di vita connessi al cancro o al suo trattamento possono causare un abbassamento della PA che

sino a quel momento era stata a target. In tal caso bisogna essere pronti a ridurre la terapia (**FIGURA 3**).

Un abbassamento eccessivo e brusco dei valori pressori non è benefico. In linea generale, e come già segnalato commentando la curva a J, portare la PA molto al di sotto del valore target non è opportuno. Nel paziente oncologico bisogna evitare che insorgano sintomi legati all'ipotensione ("fatigue", vertigini, lipotimia), perché peggiorano la qualità di vita e possono ostacolare il regolare svolgimento dei trattamenti previsti.

Il paziente va sempre rassicurato sul fatto che la cura dell'ipertensione è una misura di prevenzione gestibile, efficace e che nulla è compromesso. Deve essere informato che entro certi limiti può operare autonomamente alcune modeste variazioni delle terapie. A tal fine bisogna incentivare il paziente ad auto-misurarsi la PA e gli devono essere fornite informazioni scritte e chiare su come operare alcuni prestabiliti cambiamenti di farmaci e/o di dosaggio, in risposta a espliciti valori soglia di PA e FC o a particolari sintomi quali ad esempio "sensazione di svenimento", "faticabilità", "mal di testa". Per tutti questi aspetti pratici è necessaria la collaborazione dei familiari e il coinvolgimento del medico di medicina generale.

## Bibliografia

- Mouhayar E1, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(3):263-5.
- Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004 May 26;291(20):2441-7.
- Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, Bjørge T, Ulmer H, Hallmans G, Lindkvist B, Selmer R, Nagel G, Tretli S, Concin H, Engeland A, Jonsson H, Stattin P. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Hypertension*. 2012 Apr;59(4):802-10.
- Spallarossa P, Maurea N, Cadeddu C, Madonna R, Mele D, Monte I, Novo G, Pagliaro P, Pepe A, Tocchetti CG, Zito C, Mercurio G. A recommended practical approach to the management of anthracycline-based chemotherapy cardiotoxicity: an opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016 May;17 Suppl 1:e84-e92.
- Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ, Ivy SP, Leier CV, Lindenfeld J, Liu G, Remick SC, Steingart R, Tang WH; Cardiovascular Toxicities Panel, Convened by the Angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010 May 5;102(9):596-604.
- Merai R, Siegel C, Rakotz M, et al. CDC Grand Rounds: A Public Health Approach to Detect and Control Hypertension. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:1261-1264.
- Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W, Landis SH, Shantakumar S. Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: a retrospective cohort study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:379252.
- Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer*. 2014 May 15;134(10):2269-77.
- National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0; 2006. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ct-caev3.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ct-caev3.pdf)
- National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.03; 2010. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf)
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Oggedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force for the Management

- of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219.
13. Tarantini L, Gulizia MM, Di Lenarda A, Maurea N, Abri-gnani MG, Bisceglia I, Bovelli D, De Gennaro L, Del Sin-daco D, Macera F, Parrini I, Radini D, Russo G, Scardovi AB, Inno A. ANMCO/AICO/AIOM Consensus document: Clinical and management pathways in cardio-oncology. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2017 Jan;18(1):14-66.
  14. Wasserstrum Y, Kornowski R, Raanani P, Leader A, Pas-volsky O, Iakobishvili Z. Hypertension in cancer patients treated with anti-angiogenic based regimens. *Cardio-Oncology* 2015;1:6.
  15. Sharma PS, Sharma R, Tyagi T. VEGF/VEGFR pathway inhibitors as anti-angiogenic agents: present and future. *Curr Cancer Drug Targets*. 2011 Jun;11(5):624-53.
  16. Koch S, Tugues S, Li X, Gualandi L, Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth fac-tor receptors. *Biochem J*. 2011 Jul 15;437(2):169-83.
  17. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibi-tors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017 Feb;53:120-127.
  18. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Risk of hypertension in cancer patients treated with aflibercept: a system-atic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2014 Apr;34(4):231-40.
  19. Qi WX, He AN, Shen Z, Yao Y. Incidence and risk of hyper-tension with a novel multi-targeted kinase inhibitor ax-itinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Sep;76(3):348-57.
  20. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2010 May;23(5):460-8.
  21. Zhang X, Shao Y, Wang K. Incidence and risk of hyper-tension associated with cabozantinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 Aug;9(8):1109-15.
  22. Zhu C, Ma X, Hu Y, Guo L, Chen B, Shen K, Xiao Y. Safety and efficacy profile of lenvatinib in cancer therapy: a sys-tematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Jul 12;7(28):44545-44557.
  23. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann CN, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Novello S; LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):143-55.
  24. Qi WX, Lin F, Sun YJ, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. In-cidence and risk of hypertension with pazopanib in pa-tients with cancer: a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Feb;71(2):431-9.
  25. Abdel-Rahman O, El Halawani H. Risk of cardiovascular adverse events in patients with solid tumors treated with ramucirumab: A meta analysis and summary of other VEGF targeted agents. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Jun;102:89-100.
  26. Wang Z, Xu J, Nie W, Huang G, Tang J, Guan X. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a sys-tematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Feb;70(2):225-31.
  27. Yang X, Pan X, Cheng X, Kuang Y, Cheng Y. Risk of Hy-pertension With Sorafenib Use in Patients With Cancer: A Meta-Analysis From 20,494 Patients. *Am J Ther*. 2017 Jan/Feb;24(1):e81-e101.
  28. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor suniti-nib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2009;48(1):9-17.
  29. Qi WX, Shen Z, Lin F, Sun YJ, Min DL, Tang LN, He AN, Yao Y. Incidence and risk of hypertension with vandeta-nib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Apr;75(4):919-30.
  30. de Jesus-Gonzalez N, Robinson E, Moslehi J, Humph-reys BD. Management of antiangiogenic therapy-indu-ced hypertension. *Hypertension*. 2012 Sep;60(3):607-15.
  31. Facemire CS, Nixon AB, Griffiths R, Hurwitz H, Coffman TM. Vascular endothelial growth factor receptor 2 con-trols blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension*. 2009 Sep;54(3):652-8.
  32. Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, Danser AH, van den Meiracker AH. Hypertension during vascular endo-thelial growth factor inhibition: focus on nitric oxide, en-dothelin-1, and oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Jan 1;20(1):135-45.
  33. Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI. Blood pres-sure rise following angiogenesis inhibition by bevacizu-mab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol*. 2008 May;19(5):927-34.
  34. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, Richardson C, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE. VEGF inhibition and renal thrombotic micro-angiopathy. *N Engl J Med*. 2008 Mar 13;358(11):1129-36.
  35. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, Gallagher M, Stevenson JP, Townsend RR, O'Dwyer PJ. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin On-col*. 2006 Mar 20;24(9):1363-9.
  36. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, Figlin RA, Baum MS, Motzer RJ. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*. 2011 May 4;103(9):763-73.
  37. Gampenrieder SP, Romeder F, Muß C, Pircher M, Ressler S, Rinnerthaler G, Bartsch R, Sattlberger C, Mli-neritsch B, Greil R. Hypertension as a predictive marker for bevacizumab in metastatic breast cancer: results from a retrospective matched-pair analysis. *Anticancer Res*. 2014 Jan;34(1):227-33.
  38. Casadei Gardini A, Scarpi E, Marisi G, Foschi FG, Do-nati G, Giampalma E, Faloppi L, Scartozzi M, Silvestris N, Bisulli M, Corbelli J, Gardini A, La Barba G, Veneroni L, Tamperi S, Cascinu S, Frassinetti GL. Early onset of hypertension and serum electrolyte changes as poten-

- tial predictive factors of activity in advanced HCC patients treated with sorafenib: results from a retrospective analysis of the HCC-AVR group. *Oncotarget*. 2016 Mar 22;7(12):15243-51.
39. Hurwitz HI, Douglas PS, Middleton JP, Sledge GW, Johnson DH, Reardon DA, Chen D, Rosen O. Analysis of early hypertension and clinical outcome with bevacizumab: results from seven phase III studies. *Oncologist*. 2013;18(3):273-80.
40. Goldstein D, Rosenberg JE, Figlin RA, Townsend RR, McCann L, Carpenter C, Pandite L. Is change in blood pressure a biomarker of pazopanib and sunitinib efficacy in advanced/metastatic renal cell carcinoma? *Eur J Cancer*. 2016 Jan;53:96-104.
41. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ, de Vries EG, Willemse PB, Mulder NH, van den Berg MP, Koops HS, Sleijfer DT. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Apr;18(8):1725-32.
42. Souza VB, Silva EN, Ribeiro ML, Martins Wde A. Hypertension in patients with cancer. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Mar;104(3):246-52.
43. Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D. Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vasodilation. *Circulation*. 2002 May 28;105(21):2518-23.
44. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG):. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801.
45. Cooke JP, Losordo DW. Nitric oxide and angiogenesis. *Circulation*. 2002;105:2133-2135.

## 4 Cardioprotezione: update

Nicola Maurea<sup>1</sup>, Carmela Coppola<sup>1</sup>, Giovanna Piscopo<sup>1</sup>, Antonio Galvano<sup>2</sup>, Enrico Bronte<sup>2</sup>, Antonio Russo<sup>2</sup>

### 4.1 Introduzione

Nel corso degli ultimi anni si è assistito a un importante prolungamento della sopravvivenza dei pazienti affetti da neoplasie, da un lato grazie ai progressi ottenuti nell'ambito della diagnosi precoce, dall'altro per via del significativo progresso raggiunto nell'armamentario terapeutico oncologico.

Sulla base delle stime aggiornate all'1 gennaio 2014, sono 15 milioni i sopravvissuti al cancro negli USA e diventeranno 18 milioni entro il 2022. Il 67% di adulti con diagnosi di cancro vive oltre i 5 anni dalla diagnosi, mentre il 75% dei bambini oltre i 10 anni<sup>1</sup>.

Fra i trattamenti antitumorali oggi disponibili si annoverano, oltre alla tradizionale chemioterapia, anche nuovi trattamenti a bersaglio molecolare, tra cui anticorpi monoclonali, molecole in grado di inibire l'angiogenesi e farmaci immunoterapici. Un aspetto non trascurabile, però, è che i risultati sorprendenti in termini di guarigione e sopravvivenza sono stati ottenuti al prezzo di effetti collaterali, in alcuni casi anche gravi. Tra questi, gli effetti avversi cardiovascolari sono certamente in primo piano.

I dati del National Health and Nutrition Examination<sup>2</sup> indicano che su 1.807 sopravvissuti al cancro osservati in un tempo medio di 7 anni le cause di morte erano rappresentate, nel 33% dei casi, da malattia cardiaca.

Lo spettro del danno cardiovascolare indotto dalla terapia antineoplastica è ampio e comprende: disfunzione ventricolare sinistra/scompenso cardiaco, ischemia miocardica, aritmie/prolungamento del QT, ipertensione arteriosa, tromboembolia. La cardiotossicità (CTX), quindi, potrebbe essere uno dei fattori che limitano il trattamento antineoplastico e che dunque riducono il successo terapeutico del trattamento stesso indipendentemente dalla malattia oncologica di partenza.

È noto infatti agli oncologi che l'interruzione del trattamento oncologico con Trastuzumab anche per un solo mese, per la comparsa di una qualsiasi tossicità, e in particolare di CTX, potrebbe ridurre significativamente l'efficacia del trattamento e quindi le possibilità di guarigione del paziente.

1. S.C. Cardiologia, Istituto Nazionale Tumori - IRCCS - Fondazione G. Pascale di Napoli

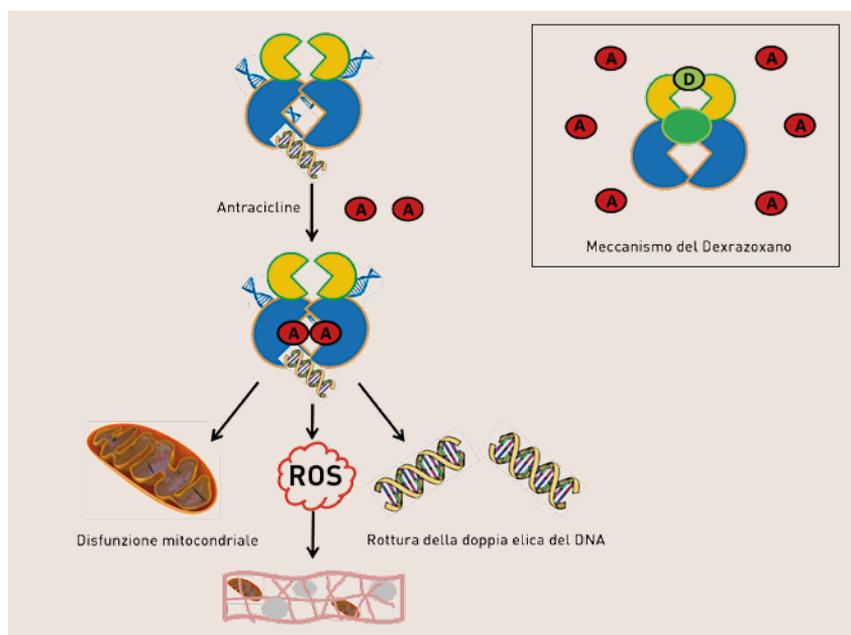
2. Sezione di Oncologia Medica Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche - Università degli Studi di Palermo

Nel presente capitolo verrà effettuata una overview sulla diagnosi e sul management del danno cardiovascolare da radioterapia e chemioterapie utilizzate in Oncologia.

#### 4.2 Danno da chemioterapia e terapie biologiche

Dal punto di vista farmacologico, la più frequente manifestazione della CTX è la cardiomiopatia dilatativa-ipocinetica/scompenso cardiaco, che può estrinsecarsi sia in relazione a un trattamento con antracicline (AC) sia in relazione a uno dei nuovi farmaci a bersaglio molecolare (es. Trastuzumab, o altri antiangiogenici). Fino a oggi è stata proposta una classificazione che distingueva la cardiomiopatia in tipo 1, definita permanente e tipicamente causata da AC, e tipo 2, considerata reversibile e correlata ad anticorpi monoclonali. Tuttavia, recenti studi retrospettivi<sup>3,4</sup> hanno mostrato la persistenza di disfunzione miocardica sinistra dopo anni dalla conclusione della terapia con un farmaco come il Trastuzumab, suggerendo che gli effetti tossici del farmaco non siano sempre reversibili come si pensava in precedenza. D'altro canto, la precoce identificazione e il trattamento della cardiomiopatia da AC ha talora portato a un recupero della funzione cardiaca; queste osservazioni hanno condotto a mettere in dubbio questa classica differenziazione delle cardiomiopatie<sup>1</sup>.

La topoisomerasi (Top) 2b si è recentemente rivelata un mediatore chiave della tossicità da antracicline (AC); infatti l'inibizione di Top2b da



**FIGURA 4.** Danno indotto da antracicline (modificata da Vejpongsa P. and Yeh ET. J Am Coll Cardiol, 2014).

parte delle AC causa rotture della doppia elica di DNA e può condurre a morte dei cardiomiociti<sup>5</sup> (**FIGURA 4**).

Recenti studi condotti nei topi hanno dimostrato che la delezione di Top2B nei cardiomiociti previene la cardiotoxicità da AC; nell'ipotesi che bassi livelli di espressione di Top2B possano similmente, nell'uomo, prevenire la cardiotoxicità, è stato condotto un interessante studio su sangue periferico, utilizzando come marker surrogato di suscettibilità individuale alla CTX AC-indotta la Top2b dei leucociti<sup>7</sup>. Sebbene i risultati suggeriscano che i livelli di Top2b possono essere usati per stratificare i pazienti nell'ambito della CTX da AC, sono tuttavia necessari larghi studi prospettici.

I dati della Cochrane Database Syst Rev. 2011<sup>8</sup> che ha analizzato studi su 8 agenti potenzialmente cardioprotettivi in pazienti con cancro che ricevevano AC (N-acetil-cisteina, fenetilammine, coenzima Q10, una combinazione di vitamine E, C e N-acetil-cisteina, L-carnitina, carvedilolo, amifostina e dexrazoxano) non hanno confermato nessun effetto cardioprotettivo per i primi 7. Secondo gli autori, infatti, tutti gli studi avevano importanti limitazioni metodologiche e il numero di pazienti in alcuni di essi era troppo modesto per trarre conclusioni definitive. Al contrario, la metanalisi riguardante il dexrazoxano, che ha incluso 8 studi, ha mostrato per questo farmaco un beneficio statisticamente significativo con una riduzione dell'incidenza di insufficienza cardiaca clinica e subclinica maggiore del 70%.

Un altro lavoro ha affrontato lo studio dell'utilità della terapia cardioprotettiva nella prevenzione della cardiotoxicità da chemioterapia. Nella metanalisi di Kalam e coll.<sup>9</sup> (**FIGURA 5**) il trattamento profilattico con dexrazoxano, beta-bloccanti, statine o antagonisti dell'angiotensina sembra avere efficacia simile nella riduzione della cardiotoxicità. Tuttavia, questo studio ha delle significative limitazioni rappresentate dalla eterogeneità del disegno di studio, dal fatto che alcuni trials sono condotti su un esiguo numero di pazienti e con un breve periodo di follow-up. Inoltre, sono stati arruolati pazienti con molti tipi di malattia oncologica, differenti trattamenti chemioterapici e in tutti gli studi è difficile sganciare i benefici di un eventuale agente cardioprotettivo dall'effetto di farmaci concomitanti ai trattamenti.

Sulla scorta di tali perplessità, Vejpongsa e coll.<sup>6</sup> hanno analizzato in una recente metanalisi il ruolo cardioprotettivo di beta bloccanti e inibitori dell'angiotensina in pazienti sottoposti a chemioterapia con AC, prendendo in considerazione 4 trial randomizzati dei quali nessuno in doppio cieco, tutti con scarsa numerosità e basati sulla determinazione della funzione cardiaca mediante ecocardiografia piuttosto che con la risonanza magnetica cardiaca, considerata attualmente la metodica gold standard per la determinazione della contrattilità cardiaca.

Inoltre, in tutti i lavori vi era stato un breve periodo di follow-up, eccetto uno, in cui il periodo di follow-up era pari a 31 mesi, studio che peraltro mostrava una incidenza non statisticamente significativa di car-

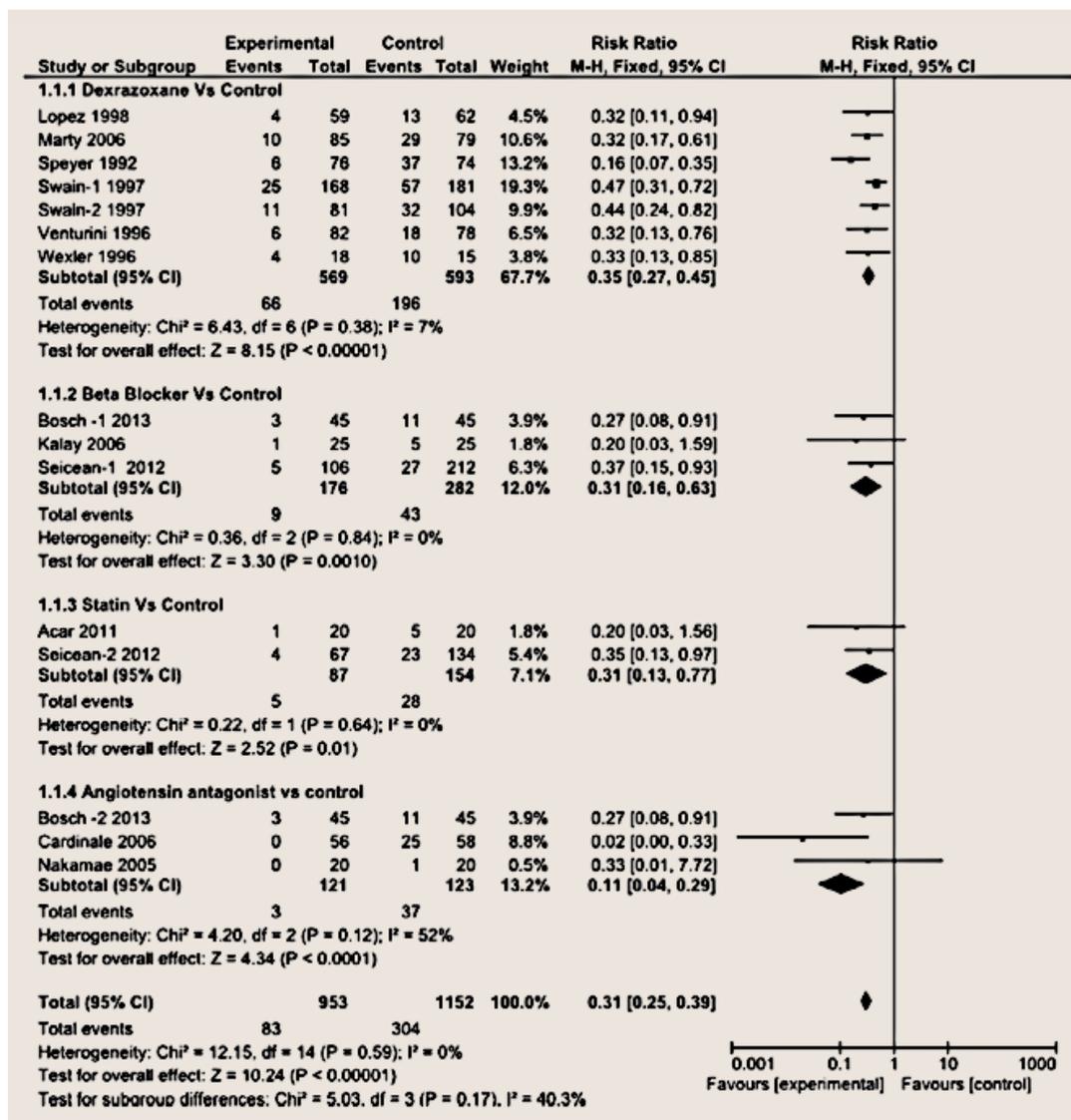


FIGURA 5. Metanalisi relativa ai trattamenti cardioprotettivi<sup>9</sup>.

diotossicità tra il gruppo placebo e il gruppo dei trattati. Gli autori di questa metanalisi si interrogano sul reale ruolo cardioprotettivo di beta bloccanti e ACE inibitori, giungendo alla conclusione che le variazioni della frazione di eiezione osservate non siano altro che il frutto di modifiche emodinamiche. Altri studi hanno valutato l'effetto protettivo dello spironolattone e delle statine nei pazienti sottoposti a trattamento antineoplastico, senza ottenere conclusioni degne di nota.

Secondo le più recenti linee guida, a oggi, nei pazienti che ricevo-

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

**TABELLA 17.** Livello di evidenza e classe di raccomandazione dei diversi trattamenti cardioprotettivi (modificata da Vejpongsa P. and Yeh ET. J Am Coll Cardiol, 2014).

no antracicline, l'utilizzo in prevenzione primaria di  $\beta$ -bloccanti, ACE-I, ARB, ha un livello di evidenza C e una classe di raccomandazione IIb<sup>6</sup> (**TABELLA 17**).

Alle incertezze emerse da tali studi, si sono aggiunti i risultati deludenti ottenuti dagli studi Prada e Manticore<sup>10, 11</sup> condotti su pazienti sottoposti a trattamento con Trastuzumab.

Lo studio PRADA è uno studio monocentrico in doppio cieco, randomizzato, che ha incluso 120 pazienti che avessero una diagnosi di "early breast cancer". Le partecipanti erano state randomizzate a ricevere Candesartan alla dose iniziale di 8 mg, con dose target di 32 mg/die e a Metoprololo alla dose iniziale di 25 mg, con dose target di 100 mg/die o a placebo, dopo essersi sottoposte a trattamento chirurgico senologico, ma prima dell'inizio del trattamento con Trastuzumab. L'endpoint primario era rappresentato dalla variazione della FE alla fine del trattamento adiuvante, rispetto al rilievo basale, entro un periodo che andava dalle 10 alle 64 settimane. La riduzione della FE valutata attraverso RMC era del 2,6% nel gruppo placebo e dello 0,6% nel gruppo Candesartan; tale differenza, statisticamente significativa, non si riscontrava nel gruppo Metoprololo che dunque, a differenza del Candesartan, non ha mostrato alcun beneficio nella prevenzione della riduzione della FE. Tuttavia, è da notare che lo studio ha mostrato una significatività statistica molto modesta e presentava numerosi limiti sostanzialmente rappresentati dal fatto che fosse monocentrico, che il campione era piccolo, anche se la casistica risultava essere più ampia rispetto ad altri studi e che la popolazione considerata era, tutto sommato, a basso rischio (diabete: 1,5%, ipertensione: 7%, LVEF di base 63%). Quando si tratta di prevenzione, infatti, l'attenzione

Prada			Manticore		
LVEF% (obiettivo primario)		Δ dal baseline	LVEDVi (obiettivo primario) ml/m <sup>2</sup>		Δ dal baseline
No candesartan	63.2(±1.2)→60.6(±1.2)	-2.6 (±1.2)*	Placebo	76(±13)→79(±12)	+4(±11)
Candesartan	62.1(±1.1)→61.4(±1.2)	-0.7 (±1.2)	Perindopril	67(±14)→74(±16)	+7(±14)
No metoprololo	62.8(±1.2)→61.0(±1.2)	-1.8 (±1.1)	Bisoprololo	69(±10)→76(±14)	+8(±9)
Metoprololo	62.5(±1.2)→61.0(±1.2)	-1.5 (±1.2)	LVEF% (obiettivo secondario)		
			Placebo	61(±5)→56(±6)	-5(±5)
			Perindopril	62(±5)→59(±6)	-3(±4)
			Bisoprololo	62(±4)→61(±5)	-1(±5)

**TABELLA 18.** Risultati dello studio PRADA e MANTICORE a confronto.

andrebbe focalizzata soprattutto sulla popolazione ad alto rischio. Inoltre il follow-up dello studio era breve, considerata l'incidenza crescente nel tempo di cardiotoxicità: a 6 anni 12% (solo Trastuzumab) e 20% (antracicline + Trastuzumab).

Lo studio Manticore, invece, ha valutato il ruolo cardioprotettivo di Bisoprololo e/o Perindopril nelle pazienti con Carcinoma mammario HER2+ che ricevevano un trattamento con Trastuzumab. Le partecipanti sono state randomizzate a ricevere Perindopril, Bisoprololo o placebo prima di iniziare trattamento con Trastuzumab. L'endpoint primario era la variazione del volume telediastolico ventricolare di sinistra alla risonanza magnetica cardiaca dopo 17 cicli di Trastuzumab. Gli endpoints secondari includevano variazioni della frazione di eiezione ventricolare di sinistra (FEVS) alla risonanza magnetica oltre alla valutazione della sicurezza e tollerabilità di ACE inibitori e beta bloccanti (**TABELLA 18**).

Lo studio ha dimostrato che l'utilizzo di ACE-inibitori e β-bloccanti non ha impedito il rimodellamento ventricolare sinistro associato al Trastuzumab. Inoltre, anche se il Bisoprololo attenua la disfunzione ventricolare sinistra Trastuzumab-correlata (1% vs 5% del placebo), la differenza, seppur significativa, è comunque molto modesta. Nessuna utilità in questo setting di pazienti ha mostrato invece il Perindopril. I risultati non supportano l'ipotesi che l'uso concomitante di Candesartan protegga contro una diminuzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra, durante o subito dopo il trattamento con Trastuzumab nel carcinoma mammario in fase iniziale.

È evidente quindi che i risultati sono non solo contrastanti, ma anche deludenti nel loro complesso. Si attendono nel giugno 2017 i risultati di uno studio che valuta l'utilità di lisinopril o carvedilolo nelle pazienti con

tumore al seno che ricevono Trastuzumab. Nel tentativo di far chiarezza sul tema della cardioprotezione, è stata testata l'efficacia della Ranolazina – il più potente inibitore della corrente tardiva del sodio – in un modello animale, dimostrando che previene lo stress ossidativo e la disfunzione ventricolare sinistra da doxorubicina<sup>12</sup>. Sono in corso studi di valutazione dell'efficacia della Ranolazina dopo Trastuzumab utilizzando lo stesso, consolidato, modello murino<sup>13</sup>. È necessario, tuttavia, verificare l'efficacia della Ranolazina come agente cardioprotettivo, con altri farmaci antineoplastici cardiotossici nei modelli sperimentali, definirne i meccanismi di cardioprotezione e, ovviamente, passare alla valutazione clinica dell'effetto. Le potenziali strategie per ridurre il rischio di cardiotossicità da farmaci antineoplastici includono non solo l'utilizzo di agenti farmacologici, la cui reale o potenziale utilità è stata sinora vagliata, ma anche l'identificazione precoce del danno cardiaco. Le due strategie, peraltro, sono da considerarsi complementari e sinergiche.

Fino a oggi l'ecocardiografia è stata ampiamente utilizzata per valutare la funzione ventricolare sinistra (LV) durante il trattamento del cancro e la FE è l'indice standard per questo scopo. Tuttavia l'ecocardiografia tradizionale presenta numerosi limiti e soprattutto non è capace di identificare precocemente gli effetti sulla contrattilità cardiaca dei farmaci antineoplastici. In questo ambito si inserisce il global longitudinal strain (GLS) come tecnica particolarmente promettente nell'identificazione del danno cardiaco da antineoplastici, prima che esso produca disfunzione ventricolare sinistra, talora irreversibile<sup>14,15</sup>. Anche in questo caso, sebbene le evidenze finora raccolte siano molto incoraggianti, occorrono conferme attraverso ulteriori studi clinici multicentrici randomizzati.

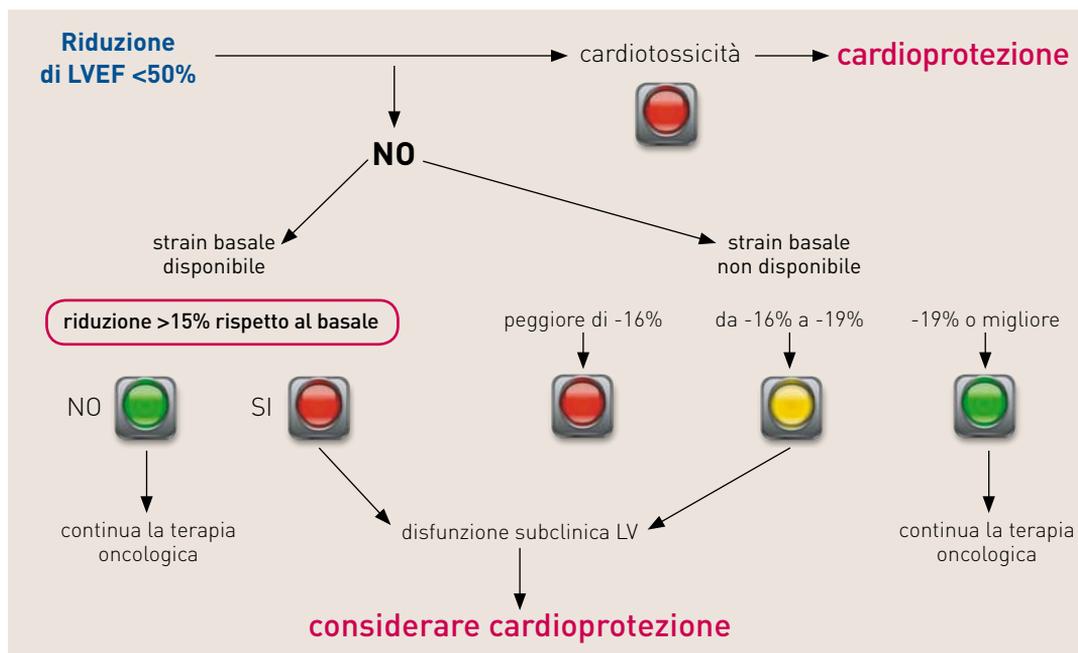
Negishi e coll.<sup>16</sup> hanno dimostrato, in un piccolo studio condotto su donne affette da cancro al seno trattate con Trastuzumab, che il GLS è un marker indipendente precoce di successiva riduzione di EF. Lo studio, prendendo in considerazione indici ecocardiografici convenzionali (quali velocità diastolica e sistolica dell'anello mitralico) e vari indici di deformazione miocardica (GLS; GLSR-S e Global longitudinal diastolic strain rate/GLSR-E), ha voluto fare chiarezza sulla migliore modalità di determinazione precoce di danno cardiaco e sul cut-off ottimale.

In un altro lavoro<sup>17</sup> si conferma il ruolo del GLS come parametro efficace per l'identificazione della disfunzione sistolica nei pazienti trattati con AC, Trastuzumab o entrambi e nella valutazione della risposta all'effetto cardioprotettivo nei pazienti trattati con  $\beta$ -bloccanti.

Nel lavoro condotto da Plana e coll.<sup>18</sup> è stato inserito negli algoritmi di gestione la riduzione del GLS  $\geq 15\%$  come indice di disfunzione ventricolare sinistra e quindi di indicazione alla terapia cardioprotettiva, mentre valori  $< 8\%$  sono privi di rilevanza clinica. Gli autori inoltre consigliano di ripetere la valutazione, in caso di anormalità, dopo 2-3 settimane.

Sulla base di quanto enunciato si propone l'algoritmo gestionale riportato in **FIGURA 6**.

Dobbiamo attendere i risultati dello studio SUCCOUR<sup>19</sup> per conoscere



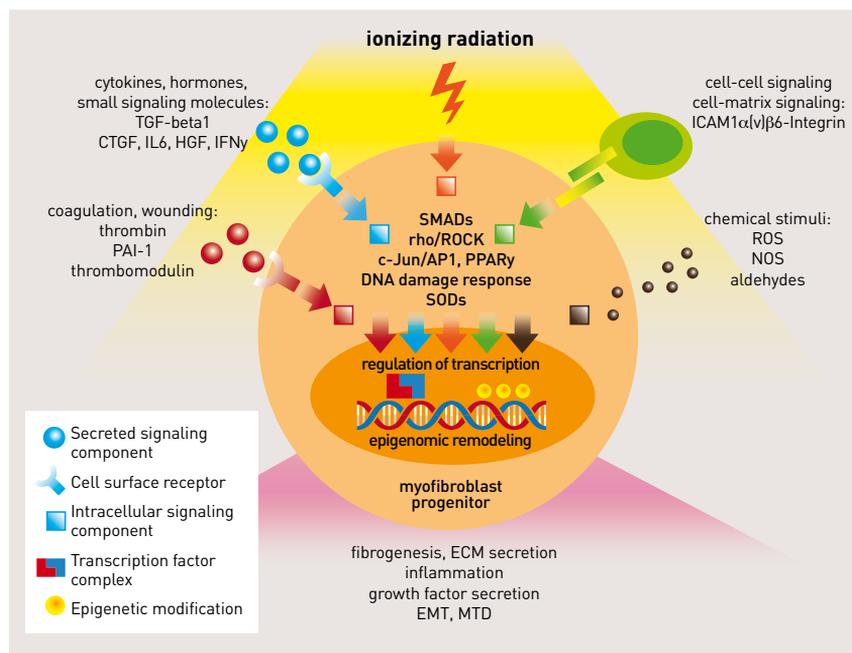
**FIGURA 6.** Algoritmo per la gestione del danno cardiaco precoce.

se un approccio terapeutico di cardioprotezione basato sullo strain sia superiore in termini di outcome a quello classico basato sulla frazione di eiezione.

#### 4.3 Danno da radioterapia

Sebbene le cellule miocardiche siano relativamente resistenti al danno da radioterapia, sembrerebbe che la maggior parte di esso sia attribuibile a una compromissione delle cellule dell'endotelio (stress ossidativo e produzione di specie reattive dell'ossigeno); quindi tale danno potrebbe essere accelerato da fattori associati storicamente al danno endoteliale come ad esempio il fumo e la dislipidemia<sup>20</sup>. È possibile suddividere la tossicità cardiaca da radiazioni (TCDR) in due fasi: una prima fase, acuta, che può manifestarsi con i segni di una pericardite acuta mediata dalla produzione di TNF e interleuchine (IL) 1, 6 e 8 e una fase cronica responsabile principalmente della produzione di tessuto fibrotico mediata dalle IL4, IL13 e dal TGF-beta. Tutti questi fattori determinerebbero la perdita di elasticità del tessuto miocardico, con conseguente riduzione della frazione di eiezione. Inoltre, la radioterapia sembrerebbe accelerare i processi aterosclerotici nei vasi di medio e grande calibro, e inoltre potrebbe determinare tamponamento cardiaco mediante la permeabilizzazione microvascolare e la fibrosi dei vasi venosi e linfatici<sup>21</sup> (**FIGURA 7**).

La sintomatologia delle cardiopatie associate al TCDR è generalmen-



**FIGURA 7.** Danno cardiaco indotto da radioterapia (Courtesy from Taunk NK e coll. 2015).

te molto sfumata e è richiesta la conoscenza accurata del quadro clinico complessivo del paziente, affinché venga posta una corretta diagnosi.

La durata dell'esposizione e le dosi di radioterapia sono i determinanti di rischio di sviluppo di TCDR. Un'analisi retrospettiva eseguita su oltre 2.000 donne operate per carcinoma della mammella ha evidenziato un incremento del 7.4% del rischio di TCDR per ogni Gy erogato sul tessuto cardiaco<sup>22</sup>. Tutti i tessuti cardiaci (endocardio, miocardio, pericardio) possono essere soggetti a un danno da radiazioni, che si manifesta in modo differente a seconda del tessuto coinvolto, sebbene non vengano riportati segni specifici che identifichino una TCDR. Tra tutti, il tessuto pericardico risulta essere quello principalmente coinvolto nel TCDR, poiché un danno a suo carico è presente in circa il 30% dei casi sottoposti a dosi di RT >50 Gy<sup>23</sup> (TABELLA 19).

Il principale esito del danno da radiazioni, da quanto sopra riportato, risulta essere la fibrosi, la quale può dar luogo a condizioni sintomatiche e non. Le prime, a loro volta, possono essere suddivise in acute e croniche. In particolare, le manifestazioni acute tendono a risolversi spontaneamente o con l'ausilio di FANS e diuretici. Le pericarditi croniche sono molto spesso asintomatiche e tendono a presentarsi dopo circa un anno, con presenza di dispnea e, nei casi più severi, con sviluppo di tamponamento cardiaco; queste condizioni possono beneficiare di trattamenti chirurgici (pericardiocentesi e pericardiectomia). Da ricordare, inoltre, che

**Definizione di pazienti ad alto rischio: irradiazione toracica anteriore o sinistra con  $\geq 1$  fattori di rischio per RIHD**

Irradiazione anteriore o sinistra del torace

Elevata dose cumulativa di radiazioni ( $>30\text{Gy}$ )Pazienti giovani ( $<50$  anni)Elevata dose per frazione di radiazioni ( $>2\text{Gy/die}$ )

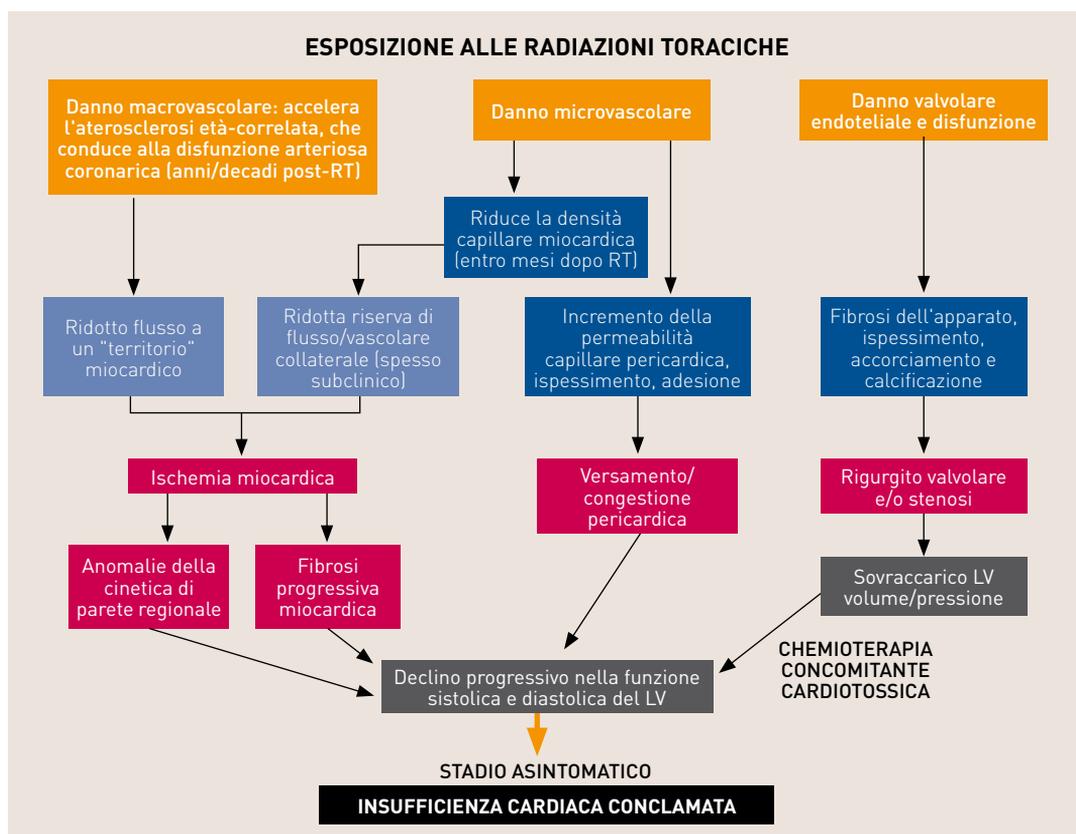
Estensione tumorale nel o nei pressi del tessuto cardiaco

Mancanza di schermatura

Chemioterapia concomitante (le antraciline aumentano significativamente il rischio)

Fattori di rischio cardiovascolari (i.e. diabete mellito, fumo, sovrappeso,  $\geq$  ipertensione moderata, ipercolesterolemia)

Malattie cardiovascolari pre-esistenti

**TABELLA 19.** Fattori che espongono a un più alto rischio di sviluppo di TCDR (Courtesy from Lancellotti P e coll. 2013).

**FIGURA 8.** Manifestazioni fisiopatologiche di patologia cardiovascolare indotta dalla radioterapia (Courtesy from Lancellotti P e coll. 2013).

talvolta, oltre il pericardio, anche miocardio e endocardio possono essere coinvolti nel TCDR, configurando il quadro della cosiddetta pancardite che spesso esita in insufficienza cardiaca<sup>24</sup> (**FIGURA 8**).

Il miocardio può essere coinvolto nel TCDR, sebbene con una latenza più lunga. Il TCDR, probabilmente causato da una compromissione del microcircolo, è stato riportato essere responsabile di difetti di perfusione miocardica che se non adeguatamente trattati possono condurre a fibrosi miocardica e disfunzioni diastoliche, e nei casi più gravi anche a riduzioni significative della frazione di eiezione ventricolare, anche a riposo. Anche i sistemi valvolari, soprattutto mitralico e aortico, possono essere coinvolti dal TCDR. Evidenze di questi effetti possono essere riscontrati in più dell'80% dei pazienti sottoposti a radioterapia toracica. Il danno può essere responsabile di fenomeni di ischemia microvascolare e conseguente fibrosi e calcificazioni valvolari (con conseguente espressione di marcatori osteogenici, tra i quali l'osteopontina, la fosfatasi alcalina dalle cellule dell'interstizio valvolare), provocando insufficienza e talvolta stenosi valvolare che insorgono mediamente oltre i 10 anni dall'esposizione alle radiazioni<sup>25</sup>. I sintomi e il trattamento sono quelli tipici delle valvulopatie dovuti ad altre cause, con particolare attenzione alla prevenzione delle endocarditi<sup>26, 27</sup>.

Rara ma possibile complicanza che può insorgere a medio e lungo termine in pazienti sottoposti a radioterapia è inoltre la sindrome coronarica acuta (SCA), che sembrerebbe causata in maggior parte dal danno endoteliale e a sua volta dall'aumentata permeabilità tissutale, dai depositi di fibrina e dalla conseguente produzione di trombi. Tale danno è, da un punto di vista morfologico, sostanzialmente simile a quello dovuto ad altre cause. Tra i fattori che vanno tenuti in considerazione per la diagnosi differenziale con la sindrome coronarica insorta per altre cause vi sono:

- più precoce tempo di insorgenza,
- predilezione per l'arteria discendente anteriore sinistra e l'arteria coronarica destra,
- elevato numero di lesioni dell'ostio valvolare, dal momento che, in caso di irradiazione, per esempio della mammella sinistra, le sedi principalmente interessate dal flusso di radiazioni sono l'apice e la parete anteriore<sup>28</sup>.

La sintomatologia dell'ischemia spesso appare molto sfumata rispetto alle stesse condizioni con patogenesi da altre cause, per l'interessamento delle terminazioni nervose contenute dentro il campo radioterapico<sup>29</sup>.

Un altro importante aspetto riguarda le alterazioni del ritmo, che possono insorgere tipicamente come un blocco di branca (soprattutto di destra) e possono evolvere, fino a determinare anche arresto cardiaco<sup>30</sup>. A volte si può instaurare prolungamento del QTc. Uno studio in particolare ha evidenziato come le anomalie a breve termine coinvolgano principalmente l'onda T e che queste nel corso del tempo lascino spazio al sottoslivellamento del tratto ST<sup>31</sup>. La diagnosi appare molto difficile e complessa,

sebbene siano stati proposti criteri quali la dose totale di radiazioni  $>40$  Gy, un tempo di latenza  $>10$  anni, alterazioni come il blocco di branca destra, il coinvolgimento pericardico e la presenza di lesioni cardiache o mediastiniche associate, come criteri che possano suggerire un'alterazione del ritmo da TCDR<sup>32</sup>. Tali condizioni possono necessitare di monitoraggio elettrocardiografico, ecocardiografico e talvolta di angiografia e posizionamento di pace-maker. Infatti, una meta-analisi comprendente più di 20.000 pazienti irradiate e affette da carcinoma della mammella ha suggerito come le patologie cardiovascolari siano i principali responsabili della mortalità non cancro-specifica<sup>33,34</sup>.

La gestione del TCDR è di tipo multidisciplinare e non differisce significativamente dal trattamento del danno non causato da radiazioni. Per quanto riguarda i danni del circolo coronarico, il trattamento prevede non solo trattamenti farmacologici, ma anche di tipo chirurgico a seconda del sito di interesse del TCDR. Le procedure percutanee vengono generalmente preferite al bypass vascolare, dal momento che TCDR e la conseguente fibrosi e i possibili danni polmonari potrebbero rendere i pazienti unfit per procedure vascolari complesse<sup>35,37</sup>. Nei casi in cui venga posta indicazione a bypass, i dati della letteratura sembrerebbero indicare lo stato delle arterie mammaria e toracica interna come fattori predittivi positivi di outcome, suggerendo una valutazione di questi vasi per la pianificazione della chirurgia<sup>38</sup>.

Più insidioso risulta il trattamento del TCDR del danno di tipo valvolare a causa della elevata mortalità peri-operatoria registrata in alcuni studi, che arrivava fino a oltre il 60% dei pazienti sottoposti a chirurgia riparativa multi-valvolare. Tale dato è significativo se si tiene conto del fatto che la mortalità per chirurgia da altre cause si attesta intorno al 15%. Per queste ragioni, la sostituzione valvolare rappresenta l'opzione più usata in questo gruppo di pazienti, soprattutto utilizzando il cateterismo aortico percutaneo nel caso di valvulopatia aortica e evitando le bioprotesi che si deteriorano maggiormente nel tempo<sup>39,40</sup>.

Il trattamento delle cardiomiopatie (pericardio, miocardio) radio-indotte non è molto differente dal trattamento delle altre forme non causate dalle radiazioni. Nelle forme di insufficienza cardiaca da TCDR, talvolta, in casi selezionati, può anche essere previsto il trapianto di cuore come opzione ragionevole, sebbene questo sia gravato da un tasso di mortalità più alto rispetto al trapianto per altre cause<sup>41</sup>.

La ricerca volta alla riduzione del TCDR sta investendo una grande quantità di risorse per trovare nuove combinazioni di dosi, volumi da irradiare e schedule tali da ridurre il più possibile l'esposizione del paziente alle radiazioni, senza però compromettere l'efficacia complessiva del trattamento. Inoltre, l'aumento della sopravvivenza a lungo termine in alcune patologie come i linfomi e il carcinoma mammario, ha contribuito a registrare un incremento degli eventi correlati al TCDR. Come è stato riportato precedentemente, infatti, i risultati degli studi clinici suggeriscono una relazione lineare tra la dose media di radiazioni e l'incidenza

	Ecocardiografia	CMR cardiaca	CT cardiaca	Ecocardiografia da stress	Perfusione ERNA/SPECT
<b>Malattie del pericardio</b>					
Versamento – Screening e diagnosi positiva	++++	+	+	-	+/-
Versamento – follow-up	++++	-	-	-	+/-
Congestione – Screening e diagnosi positiva	++++	++++	++	-	+/-
<b>Malattie del miocardio</b>					
Disfunzione sistolica LV	++++ (imaging di prima linea, ecocardiografia con contrasto se scarsa finestra acustica)	++++	+	++++ (valutazione della riserva contrattile)	++++/++++ (usata quando devono essere analizzate sia la funzione che la perfusione)
Disfunzione diastolica LV	++++	+	-	-	++/+
Disfunzione diastolica LV - follow-up	++++ (imaging di prima linea, ecocardiografia con contrasto se scarsa finestra acustica)	+	-	++ (valutazione della riserva contrattile)	++/++
Fibrosi miocardica	-	++++	+	-	-
<b>Malattie valvolari</b>					
Diagnosi positiva e valutazione di gravità	++++	++	-	++	+/-
Follow-up	++++	-	--	++	+/-
<b>Disfunzione arteriosa coronarica</b>					
Diagnosi positiva	+(se permangono anomalie della cinetica di parete)	++++ (stress CMR <sup>b</sup> )	++ (angio <sup>a</sup> TC)	++++ (esercizio o dobutamina <sup>b</sup> )	+/++++
Follow-up	+	+	-	++++ (imaging di prima linea)	+/++

**TABELLA 20.** Esami strumentali nella gestione del danno cardiaco radio-indotto (Courtesy from Lancellotti P. e coll. 2013).

Angio: angiografia; CMR: risonanza magnetica cardiaca; CT: tomografia computerizzata; ERNA: Equilibrio radionuclide angiocardiografia; LV: Ventricolo sinistro; SPECT: TC a emissione di singolo fotone.

++++: altamante valutabile; ++: valutabile; +: di interesse; -: di limitato interesse.

a Per valutazioni anatomiche, un eccellente potere predittivo negativo.

b Per valutazioni funzionali.

di malattia coronarica<sup>22</sup>. L'utilizzo di attrezzature di nuova generazione ha contribuito in maniera fondamentale alla buona riuscita di questi propositi. L'integrazione della metodica TC nella pianificazione del programma radioterapico ha dimostrato di potere ridurre il campo e il volume da irradiare, contribuendo alla riduzione del TCDR<sup>42, 43</sup>. Inoltre, l'utilizzo dei fasci di terapia protonica e la radioterapia a intensità modulata hanno contribuito ulteriormente a incrementare i risultati rispetto alla radioterapia tridimensionale conformazionale<sup>44, 45</sup>.

Alla luce di ciò, emerge come il TCDR sia un importante aspetto clinico, potenzialmente in grado di gravare sia sul paziente oncologico sia sulla società, in termini di risorse da investire nella diagnosi e nella cura di questo insieme eterogeneo di condizioni cliniche. È per tale motivo che la prevenzione del TCDR ha assunto un ruolo centrale nella panoramica oncologica, tanto che la società europea di oncologia medica (ESMO), l'Associazione Europea di Imaging Cardiovascolare e la Società americana di Ecocardiografia hanno proposto linee guida e raccomandazioni da utilizzare nel paziente oncologico sottoposto a radiazioni, al fine di ridurre l'incidenza di questo tipo di eventi. Sicuramente la selezione delle giuste dosi di radioterapia, della schedula più appropriata e del tipo di paziente (tenendo conto di parametri quali età e presenza di comorbidità) rappresenta il primo momento in grado di ridurre l'incidenza di TCDR. Inoltre, la gestione dei principali fattori di rischio noti nel determinare rischio cardiovascolare, quali esercizio fisico, cessazione dell'abitudine del fumo, controllo della pressione arteriosa, alimentazione hanno dimostrato ridurre significativamente il rischio di TCDR. Pertanto è raccomandabile in questi pazienti la valutazione attenta dei fattori di rischio, e un accurato esame clinico avvalendosi dell'utilizzo dell'esame ecocardiografico alla valutazione basale e ogni qualvolta segni e sintomi clinici facciano supporre una possibile compromissione cardiologica. In pazienti che non manifestino alcuna sintomatologia sarebbe comunque consigliabile effettuare uno screening ecocardiografico dopo il decimo anno dall'inizio della radioterapia (in considerazione del lungo intervallo di latenza) e eseguire controlli ogni 5 anni. Nei pazienti definiti ad alto rischio per TCDR (sede anteriore o laterale di radioterapia, 1 o più fattori di rischio per TCDR), i controlli andrebbero iniziati anche dopo soli 5 anni dall'esposizione alle radiazioni. Anche la risonanza magnetica cardiaca, nonostante non sia disponibile una grande mole di dati provenienti dalla letteratura, può essere un esame che in centri dotati di elevata expertise può contribuire alla diagnosi precoce in quelle situazioni a maggior rischio di TCDR<sup>46</sup>

**(TABELLA 20).**

## Bibliografia

- Riccio, G., et al., Trastuzumab and target-therapy side effects: Is still valid to differentiate anthracycline Type I from Type II cardiomyopathies? *Hum Vaccin Immunother*, 2016. 12(5): p. 1124-31.
- Yi Ning, Q.S., Kirsten Herrick, Ross and M.A. Mikkelsen, Robert Houlihan and Kate Lapane, Cause of death in cancer survivors. 2012, Proceedings: AACR 103rd Annual Meeting 2012.
- Bowles EJ., et al., Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Sep 5;104(17):1293-305.
- Chen J., et al., Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant Trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 18;60(24):2504-12.
- Zhang, S., et al., Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*, 2012. 18(11): p. 1639-42.
- Vejpongsa, P. and E.T. Yeh, Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(9): p. 938-45.
- Pimprapa and M.R.M. Vejpongsa, Sandra A Acholonu, Sui Zhang, Edward T Yeh, Topoisomerase 2 $\beta$  Expression in Peripheral Blood Predicts Susceptibility to Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. 2013, *Circulation*.
- van Dalen, E.C., et al., Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. CD003917.
- Kalam, K. and T.H. Marwick, Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2013. 49(13): p. 2900-9.
- Gulati, G., et al., Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*, 2016. 37(21): p. 1671-80.
- Pituskin, E., et al., Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*, 2017. 35(8): p. 870-877.
- Tocchetti, C.G., et al., Ranolazine protects from doxorubicin-induced oxidative stress and cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail*, 2014. 16(4): p. 358-66.
- Rea, D., et al., Strain Analysis in the Assessment of a Mouse Model of Cardiotoxicity due to Chemotherapy: Sample for Preclinical Research. *In Vivo*, 2016. 30(3): p. 279-90.
- Coppola, C., et al., Antineoplastic-related cardiotoxicity, morphofunctional aspects in a murine model: contribution of the new tool 2D-speckle tracking. *Onco Targets Ther*, 2016. 9: p. 6785-6794.
- Stoodley, P.W., et al., Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr*, 2011. 12(12): p. 945-52.
- Negishi, K., et al., Independent and incremental value of deformation indices for prediction of Trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013. 26(5): p. 493-8.
- Negishi, K., et al., Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014. 15(3): p. 324-31.
- Plana, J.C., et al., Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014. 27(9): p. 911-39.
- <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=366020>
- Tribble, D.L., et al., Ionizing radiation accelerates aortic lesion formation in fat-fed mice via SOD-inhibitable processes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. 19(6): p. 1387-92.
- Taunk, N.K., et al., Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol*, 2015. 5: p. 39.
- Darby, S.C., et al., Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368(11): p. 987-98.
- Andratschke, N., et al., Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention. *Radiother Oncol*, 2011. 100(2): p. 160-6.
- Arsenian, M.A., Cardiovascular sequelae of therapeutic thoracic radiation. *Prog Cardiovasc Dis*, 1991. 33(5): p. 299-311.
- Tamura, A., et al., Radiation-induced valvular disease is the logical consequence of irradiation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2007. 55(2): p. 53-6.
- Veeragandham, R.S. and M.D. Goldin, Surgical management of radiation-induced heart disease. *Ann Thorac Surg*, 1998. 65(4): p. 1014-9.
- Carlson, R.G., et al., Radiation-associated valvular disease. *Chest*, 1991. 99(3): p. 538-45.
- Lee, P.J. and R. Mallik, Cardiovascular effects of radiation therapy: practical approach to radiation therapy-induced heart disease. *Cardiol Rev*, 2005. 13(2): p. 80-6.
- Orzan, F., et al., Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment. *Br Heart J*, 1993. 69(6): p. 496-500.
- Adams, M.J., et al., Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol*, 2003. 13(3): p. 346-56.
- Larsen, R.L., et al., Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol*, 1992. 70(1): p. 73-7.
- Shapiro, C.L., et al., Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol*, 1998. 16(11): p. 3493-501.

33. Clarke, M., et al., Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005. 366(9503): p. 2087-106.
34. Nakao, T., et al., Complete atrioventricular block following radiation therapy for malignant thymoma. *Jpn J Med*, 1990. 29(1): p. 104-10.
35. McEniery, P.T., et al., Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol*, 1987. 60(13): p. 1020-4.
36. Renner, S.M., D. Massel, and B.C. Moon, Mediastinal irradiation: A risk factor for atherosclerosis of the internal thoracic arteries. *Can J Cardiol*, 1999. 15(5): p. 597-600.
37. Chang, A.S., et al., Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007. 133(2): p. 404-13.
38. Gharagozloo, F., I.P. Clements, and C.J. Mullany, Use of the internal mammary artery for myocardial revascularization in a patient with radiation-induced coronary artery disease. *Mayo Clin Proc*, 1992. 67(11): p. 1081-4.
39. Crestanello, J.A., et al., Mitral and tricuspid valve repair in patients with previous mediastinal radiation therapy. *Ann Thorac Surg*, 2004. 78(3): p. 826-31; discussion 826-31.
40. Latib, A., et al., Percutaneous valve replacement in a young adult for radiation-induced aortic stenosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2012. 13(6): p. 397-8.
41. DePasquale, E.C., K. Nasir, and D.L. Jacoby, Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2012. 31(12): p. 1269-75.
42. Maraldo, M.V., et al., Risk of developing cardiovascular disease after involved node radiotherapy versus mantle field for Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83(4): p. 1232-7.
43. Maraldo, M.V. and A.K. Ng, Minimizing Cardiac Risks With Contemporary Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2016. 34(3): p. 208-10.
44. Maraldo, M.V. and L. Specht, A decade of comparative dose planning studies for early-stage Hodgkin lymphoma: what can we learn? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. 90(5): p. 1126-35.
45. Hoppe, B.S., et al., Consolidative involved-node proton therapy for Stage IA-IIIB mediastinal Hodgkin lymphoma: preliminary dosimetric outcomes from a Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83(1): p. 260-7.
46. Lancellotti, P., et al., Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013. 26(9): p. 1013-32.

# 5 Le morti da cardiotossicità: quali dati dalla letteratura?

Alessandro Inno<sup>1</sup>, Jennifer Foglietta<sup>2</sup>, Fausto Petrelli<sup>3</sup>, Luigi Tarantini<sup>4</sup>, Stefania Gori<sup>1</sup>

## 5.1 Introduzione

I dati dell'Associazione Italiana dei Registri Tumori riportano un aumento costante, pari a circa il 3% l'anno, del numero di persone vive in Italia dopo una diagnosi di tumore<sup>1</sup>. Questa tendenza all'aumento di prevalenza delle neoplasie è comune anche ad altri Paesi del mondo occidentale<sup>2</sup> e è legata principalmente all'incremento della sopravvivenza per alcuni tipi di tumore, incremento in parte dovuto alla diffusione delle campagne di screening e in parte al miglioramento delle cure oncologiche<sup>1</sup>. In Italia si stima che nel 2016 le persone vive dopo una diagnosi di tumore siano circa 3 milioni (di cui 2 milioni hanno ricevuto la diagnosi da oltre 5 anni) e si ritiene che una persona su quattro possa considerarsi guarita dal tumore in quanto è tornata ad avere la stessa aspettativa di vita della popolazione generale<sup>1</sup>.

In questo scenario di aumentata sopravvivenza e possibilità di guarigione si impone un'attenta riflessione su quale possa essere l'impatto delle complicanze a lungo termine dei trattamenti oncologici sulla mortalità non correlata al tumore. A tale riguardo una particolare attenzione deve essere posta alla mortalità cardiovascolare (cardiovascular mortality, CVM). Infatti, le malattie cardiovascolari (cardiovascular disease, CVD) costituiscono la prima causa di morte nel nostro Paese come in gran parte del mondo occidentale e rappresentano pertanto la principale causa competitiva di mortalità nei pazienti oncologici. I pazienti oncologici spesso possono essere affetti anche da CVD, in quanto le due patologie (CVD e cancro) condividono molti fattori di rischio, e inoltre alcuni trattamenti oncologici possono ulteriormente aumentare il rischio cardiovascolare.

È importante quindi valutare quanto questo incremento di rischio cardiovascolare si traduca in un eccesso di CVM e quali sono i pazienti potenzialmente più vulnerabili, al fine di ottimizzare la strategia di cura e pianificare adeguati programmi di follow-up a lungo termine. Purtroppo i dati sulla CVM provenienti dagli studi clinici randomizzati sono limitati, in quanto generalmente il follow-up di tali studi non è sufficiente a catturare adeguatamente la mortalità a lungo termine. La maggior parte

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

2. U.O. Oncologia, P.O. Narni - Amelia, Terni

3. U.O. Oncologia, ASST Bergamo Ovest di Treviglio (BG)

4. U.O.C. Cardiologia, Dipartimento Medicina specialistica, Ospedale San Martino ULSS 1 Dolomiti Belluno

dei dati a lungo termine deriva invece da studi epidemiologici, principalmente condotti su popolazioni di soggetti sopravvissuti a neoplasie dell'età pediatrica o dell'adolescenza, ma iniziano a essere disponibili dati epidemiologici anche sulla CVM dei pazienti adulti.

## 5.2 I dati nella popolazione pediatrica

La sopravvivenza dei pazienti con diagnosi di neoplasie pediatriche è notevolmente aumentata negli ultimi decenni. Tuttavia, tra i pazienti che sopravvivono almeno 5 anni dopo la diagnosi vi è comunque un eccesso di morbilità e mortalità rispetto alla popolazione generale, sia per tumore sia per altre cause.

Un eccesso di CVM nei pazienti trattati per tumore pediatrico è stato riportato per la prima volta da Hawkins e collaboratori<sup>3</sup>, che avevano valutato 4.082 pazienti britannici con diagnosi di tumore pediatrico ricevuta prima del 1971 e sopravvissuti almeno 5 anni dalla diagnosi. Al momento dell'analisi, 749 pazienti risultavano morti e per 738 di essi erano disponibili sufficienti informazioni sulla causa del decesso. In questa popolazione, le cause principali di morte erano state la ricaduta di malattia in 550 pazienti (pari a circa il 74% dei decessi) e un secondo tumore in 61 pazienti (pari all'8% dei decessi). Le CVD sono state la causa di morte in 20 pazienti (lo 0.1% della popolazione in esame), pari al 2.7% di tutti i decessi osservati. Gli eventi più frequenti sono stati l'infarto del miocardio e accidenti cerebrovascolari, verificatisi a una età più precoce di quella attesa per queste patologie. I dati di CVM riportati da questo studio corrispondevano a un eccesso di mortalità pari a 5 volte quella attesa per CVD nella popolazione di Inghilterra e Galles. Bisogna tuttavia tenere presente che, nel periodo considerato, la maggior parte delle neoplasie veniva trattata solo con chirurgia e radioterapia, mentre l'impiego della chemioterapia era limitato pressoché esclusivamente alle leucemie acute, per cui i risultati di questo studio non ci consentono di valutare adeguatamente l'impatto dei farmaci chemioterapici sulla CVM.

In uno studio successivo su 9.080 pazienti britannici con diagnosi di tumore<sup>4</sup>, ricevuta questa volta nel periodo compreso tra il 1971 e il 1985, e sopravvissuti almeno 5 anni dalla diagnosi, 793 pazienti risultavano deceduti entro il 1990. In questo arco temporale, in cui l'impiego della chemioterapia era diventato più frequente, i dati di mortalità sono risultati essere del tutto sovrapponibili allo studio precedente (74% delle morti per ricaduta di malattia e 7% delle morti per seconda neoplasia). In questo studio le morti per CVD sono state 11 (poco più dell'1% delle morti, corrispondenti allo 0.1% di tutti i pazienti), pari a 5 volte la CVM attesa; gli autori riportano che, degli 11 pazienti deceduti per CVD, 7 erano stati trattati con adriamicina. Dati analoghi derivano anche da uno studio canadese su una coorte di pazienti identificata mediante il Cancer Registry dello Stato del British Columbia, con diagnosi di tumore in età inferiore ai 20 anni nel periodo compreso tra il 1970 e il 1995, e con una sopravvi-

venza di almeno 5 anni. In questo studio, il cui follow-up si è concluso nel 2000, risultavano deceduti 181 pazienti dei 2354 considerati (pari al 7.7% della coorte). Anche in questo studio, la causa principale di morte era comunque oncologica (ricaduta del tumore primitivo o secondo tumore in 139 pazienti, pari a un eccesso di mortalità di circa 80 volte), mentre le morti per CVD erano 8 (0.3% dei pazienti), corrispondenti a meno del 5% di tutti i decessi. In questo studio l'eccesso di CVM è stato quantificato in 9.7 volte l'atteso<sup>5</sup>.

Un eccesso di CVM nei pazienti oncologici sembra mantenersi a lungo termine. Infatti, in uno studio americano (il Long Term Follow Up Project), condotto presso il Dipartimento di Pediatria del Roswell Park Cancer Institute<sup>6</sup>, è stata considerata una popolazione di 1.441 pazienti di età inferiore ai 20 anni con diagnosi di neoplasia dal 1960 al 1989, e tra questi sono stati valutati 447 pazienti sopravvissuti almeno 15 anni dopo la diagnosi. Dopo un follow-up mediano di circa 24 anni, 25 dei 447 pazienti erano deceduti. Anche in questo studio la causa più frequente di morte è stata la ricaduta della neoplasia primitiva (8 decessi). Le CVD sono state la causa del decesso per 5 pazienti, tutti di sesso maschile (corrispondenti a circa l'1% dei pazienti sopravvissuti oltre i 15 anni, per cui le CVD risultavano in totale la causa del 20% dei decessi). Tali dati corrispondevano a quasi 8 volte la mortalità attesa per CVD, e l'incremento del rischio di CVM risultava particolarmente significativo per i pazienti affetti da linfoma di Hodgkin, quelli trattati con doxorubicina e quelli con un intervallo libero da ricaduta inferiore ai 15 anni. Una analisi successiva, effettuata su questa stessa popolazione dopo ulteriori 5 anni di follow-up, ha riportato un ulteriore decesso per CVD, sempre in soggetti di sesso maschile, per un totale di 6 sulle 38 morti osservate (16% delle morti), corrispondente a un eccesso di CVM nei maschi di circa 4 volte l'atteso<sup>7</sup>.

Un tentativo di identificare i possibili fattori di rischio legati al trattamento oncologico è stato effettuato nell'ambito di uno studio su 4.122 pazienti inglesi e francesi con diagnosi di tumore pediatrico prima del 1986. In questo studio 32 pazienti erano deceduti per CVD, e dei 21 pazienti morti per problemi cardiaci il rischio è risultato significativamente maggiore in quelli che avevano ricevuto una dose di antracicline superiore a 360 mg/mq (rischio relativo 4.4), e nei pazienti che avevano ricevuto una radioterapia al cuore superiore ai 5 Gy (rischio relativo 12.5 e 25.5, rispettivamente, per dosi comprese tra i 5 e i 14.9 Gy e per dosi oltre i 15 Gy)<sup>8</sup>.

I dati più numerosi riguardo la CVM dei pazienti oncologici trattati in età pediatrica derivano da due studi, quello americano del Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)<sup>9</sup> e quello inglese del British Childhood Cancer Survivor Study (BCCSS)<sup>10</sup>.

Il CCSS ha incluso 20.483 pazienti oncologici pediatrici con diagnosi di tumore effettuata dal 1970 al 1986, e con sopravvivenza di almeno 5 anni. In questa popolazione, la mortalità cumulativa a 30 anni dalla diagnosi è risultata essere del 18.1%. Complessivamente, la ricaduta/progressione di malattia costituiva la causa del decesso nel 58% dei casi (1.469 decessi),

mentre le CVD erano la causa del decesso nel 6.9% dei casi (176 decessi). Un dato interessante sottolineato dagli autori dello studio riguarda le variazioni nel tempo delle cause di morte. Infatti, tra le cause di morte, la ricaduta/progressione di malattia era particolarmente frequente nel periodo tra i 5 e i 9 anni dalla diagnosi (9.9 morti per 1.000 persone/anno) per poi ridursi progressivamente fino a 0.5 morti per 1000 persone/anno nel periodo tra i 30 e i 34 anni dalla diagnosi. Viceversa, la CVM era di 0.2 per 1.000 persone/anno nel periodo tra i 5 e i 9 anni dalla diagnosi, e tendeva ad aumentare nel tempo, arrivando a superare la mortalità per neoplasia nel periodo tra i 30 e i 34 anni dalla diagnosi (1.4 vs 0.5 morti per 1.000 persone/anno)<sup>9</sup>. Anche in questo studio i fattori che sono risultati associati a un maggior rischio di CVM sono stati l'esposizione cardiaca al trattamento radiante (con un rischio relativo pari a 3.3) e l'esposizione a elevate dosi (oltre i 400 mg/mq) di antraciclina (con un rischio relativo pari a 3.1). I soggetti particolarmente a rischio di CVM erano i pazienti con linfoma di Hodgkin (tasso standardizzato di mortalità: 11.9) e quelli con tumori del rene (tasso standardizzato di mortalità: 12.7), che avevano le maggiori probabilità di essere trattati con antraciclina e/o radioterapia toracica<sup>9</sup>. Nell'ambito del CCSS è stato elaborato e validato un modello di predizione del rischio di insufficienza cardiaca che teneva conto del sesso, dell'età alla diagnosi, della dose di antracicline e della radioterapia toracica, distinguendo tra pazienti a basso, moderato e alto rischio di insufficienza cardiaca. L'incidenza di insufficienza cardiaca all'età di 40 anni nei tre gruppi di rischio è stata rispettivamente di 0.5%, 2.4% e 11.7%, rispetto a una incidenza cumulativa dello 0.3% nella popolazione dei rispettivi fratelli e sorelle non affetti da tumore<sup>12</sup>.

Il BCCSS ha raccolto i dati di 17.981 pazienti pediatriche con diagnosi di tumore a una età inferiore ai 15 anni nel periodo compreso tra il 1940 e il 1991 in Bretagna<sup>10</sup>. In questo studio, su un totale di 3.049 pazienti deceduti, 1.918 (11% dei pazienti totali e 63% dei pazienti deceduti) erano morti per ricaduta di malattia e 170 (0.1% dei pazienti totali e circa il 6% dei pazienti deceduti) per CVD. In termini di tasso standardizzato di mortalità, questi dati corrispondevano a 4 volte la CVM attesa nella popolazione generale, con una riduzione progressiva nel corso del follow-up, sebbene si mantenesse comunque di circa 2 volte superiore anche dopo 45 anni dalla diagnosi.

Recentemente sono stati pubblicati dati aggiornati riguardanti la CVM del BCCSS su 34.489 pazienti pediatriche con diagnosi di tumore a una età inferiore a 15 anni in un periodo compreso tra il 1940 e il 2006, e con una sopravvivenza di almeno 5 anni<sup>12</sup>. Dopo un follow-up mediano di 18 anni a partire dai 5 anni dalla diagnosi, gli autori segnalano un eccesso di CMV di 3.4 volte rispetto a quella attesa nella popolazione generale. I decessi per CVD in questo studio sono stati 181 e le cause più frequenti di CVM sono state la cardiopatia ischemica, le cardiomiopatie e l'insufficienza cardiaca (che insieme costituivano la causa di morte nell'80% dei decessi dovuti a CVD). Le percentuali di morti dovute a CVD salivano dal 3.3% nei soggetti

in fascia di età compresa tra i 20 e i 29 anni fino a circa il 22% dei soggetti con età superiore ai 60 anni mentre nelle stesse fasce d'età la morte per ricaduta di malattia scendeva dal 62% a circa il 16%.

Il dato interessante che proviene da questo studio è che, considerando le epoche di trattamento, vi è stato un picco di CVM per i soggetti trattati negli anni '80 e poi la CVM si è progressivamente ridotta nei soggetti trattati dal '90 al 2006 (da un tasso standardizzato di mortalità di 9.1 si è scesi a 5.2). Dati analoghi derivano anche da una espansione della coorte del CCSS, con dati provenienti da 34.033 pazienti oncologici pediatrici sopravvissuti almeno 5 anni, con diagnosi dal 1970 al 1999<sup>13</sup>. Complessivamente, su un totale di 3.958 decessi, 2.000 (circa il 50%) erano attribuibili a ricaduta di malattia, mentre 241 (circa il 6%) erano attribuibili a CVD. A 15 anni dalla diagnosi, la mortalità per ricaduta di malattia si è ridotta dall'8.4% nei pazienti con diagnosi dal 1970 al 1974 al 3.6% per quelli con diagnosi negli anni 1990-94, e anche la CVM si è ridotta rispettivamente dallo 0.5% allo 0.1%.

### 5.3 I dati nella popolazione adulta

Negli ultimi anni sono stati pubblicati alcuni studi epidemiologici sulla CVM di pazienti adulti affetti da tumore. La maggior parte di questi dati riguarda pazienti con carcinoma mammario in fase precoce (early breast cancer, EBC) per le quali la problematica delle cause competitive di mortalità assume particolare rilevanza, dato che queste pazienti presentano una elevata probabilità di guarigione dal cancro.

Uno studio canadese ha valutato le cause di morte in una popolazione di 98.999 donne con diagnosi di EBC dal 1998 al 2012, con follow-up condotto fino a dicembre 2013. Di queste pazienti, 21.123 (il 21.3%) sono decedute e la causa principale di morte è stata il tumore della mammella (in 10.550 pazienti, pari al 49.9% dei decessi), mentre le CVD sono state responsabili del 16.3% dei decessi. Il decesso per CVD è stato un evento infrequente nelle pazienti di età inferiore ai 66 anni e senza CVD. Tuttavia, nelle pazienti con pre-esistente CVD, il rischio di morte per tumore è stato sostanzialmente sovrapponibile a quello per CVD durante i primi 5 anni, ma a 10 anni l'incidenza di mortalità cumulativa è stata maggiore per le CVD (16.9% dei decessi) rispetto a quella per carcinoma mammario (14.6% dei decessi). I risultati di questo studio, oltre a confermare che le CVD sono una rilevante causa competitiva di morte per le pazienti con tumore al seno, suggeriscono la necessità di una particolare attenzione all'adeguato trattamento delle CVD dopo la diagnosi di carcinoma mammario<sup>14</sup>.

Uno studio statunitense (il Long Island Breast Cancer Study) ha confrontato i dati di mortalità di 1413 donne con diagnosi di EBC tra il 1996 e il 1997, con i dati di mortalità di 1411 donne appaiate per età e non affette da carcinoma mammario, con follow-up fino a dicembre 2009<sup>15</sup>. Nel complesso, le morti per CVD sono state numericamente maggiori nelle donne con EBC rispetto a quelle senza EBC (155 vs 114). Il rischio di CVM è

stato più elevato nelle pazienti che hanno ricevuto chemioterapia (HR 1.7) rispetto a quelle non trattate con chemioterapia (HR 1.1); tale dato può essere dovuto all'effetto cardiotossico delle antracicline, largamente utilizzate nella terapia dell'EBC, sebbene non si possano escludere altri fattori, tra cui la menopausa precoce frequentemente indotta dalla chemioterapia, che potrebbe tradursi in una alterazione sfavorevole del metabolismo lipidico e dei fattori omeostatici, con conseguente incremento del rischio cardiovascolare. In effetti, l'associazione tra esposizione a chemioterapia e CVM osservata in questo studio è più pronunciata per le donne trattate con chemioterapia in pre-menopausa rispetto a quelle già in menopausa alla diagnosi.

Anche la radioterapia adiuvante può avere un impatto sulla CVM delle pazienti con EBM. Una analisi effettuata su 19 studi che includevano pazienti trattate tra il 1968 e il 2002 ha evidenziato un eccesso di tossicità cardiovascolare nelle pazienti trattate prima del 1980 a un follow-up superiore ai 10-15 anni, mentre tale eccesso non è stato riscontrato nelle pazienti trattate dopo il 1980. Tale dato sembra quindi suggerire una maggiore sicurezza in termini cardiovascolari per le tecniche radioterapiche moderne, sebbene gli studi su pazienti trattate dopo il 1980 potrebbero non avere un follow-up sufficiente per una valutazione adeguata della tossicità cardiovascolare tardiva<sup>16</sup>. Infatti, nonostante le moderne tecniche di radioterapia consentano di ridurre l'entità di irradiazione cardiaca accidentale, il muscolo cardiaco riceve comunque una dose di radiazioni compresa tra 1 e 5 Gy. Dal momento che la dose di radioterapia al cuore è superiore in caso di trattamento della mammella sinistra rispetto alla destra, una recente metanalisi ha valutato la differenza in termini di CVM tra le pazienti con tumore sinistro rispetto a quelle con tumore destro trattate con radioterapia, come indice dell'entità della CVM correlata alla radioterapia<sup>17</sup>. In questa metanalisi, che ha incluso 13 studi osservazionali con 289.109 pazienti con EBC trattate con radioterapia, le donne con tumore della mammella sinistra avevano una CVM maggiore rispetto a quelle con tumore della mammella destra (risk ratio 1.12, IC 95% 1.07-1.18) e tale differenza diventa più evidente a un follow-up superiore a 15 anni (risk ratio 1.23, IC 95% 1.08-1.41).

Oltre che per le pazienti affette da EBC, le CVD possono rappresentare una rilevante causa competitiva di morte anche per pazienti affetti da altri tipi di tumori. In uno studio retrospettivo condotto in California<sup>18</sup> sono stati inclusi 36.232 pazienti affetti da diversi tipi di tumore (carcinoma mammario, della vescica, del polmone, del colon-retto, del rene, della prostata, della tiroide, dell'utero, dell'ovaio, melanoma, leucemia linfatica cronica, linfoma non-Hodgkin e mieloma) e con una sopravvivenza di almeno 2 anni dalla diagnosi, e sono stati confrontati con 73.545 controlli non oncologici. Tra i pazienti oncologici, la principale causa di decesso è stata la ricaduta del tumore (70.5% dei decessi), seguita dalle CVD (8.8% dei decessi). I pazienti oncologici avevano maggiori probabilità rispetto ai controlli di avere fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, diabete,

dislipidemia, obesità e fumo di sigaretta) e quelli con almeno due fattori di rischio cardiovascolare avevano la probabilità più elevata di sviluppare CVD rispetto ai controlli non oncologici senza fattori di rischio (con un rapporto dei tassi di incidenza compreso tra 1.83 e 2.59). L'insorgenza di CVD nei pazienti oncologici è un evento prognosticamente sfavorevole. In questo studio, infatti, la sopravvivenza a 5 e a 8 anni dei pazienti oncologici che sviluppano una CVD è significativamente peggiore rispetto ai pazienti che non sviluppano una CVD (75% e 60% vs 87% e 81%, rispettivamente).

La CVM può rappresentare una rilevante causa competitiva di morte soprattutto per i pazienti affetti da quei tumori che condividono con le CVD alcuni fattori di rischio, in particolare l'obesità e il fumo di sigaretta. È noto che un elevato indice di massa corporea costituisce un fattore di rischio, oltre che per le CVD, anche per alcuni tumori e in particolare per il tumore dell'endometrio. Dati provenienti dal registro di Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) suggeriscono un incremento di CVM per le donne affette da carcinoma endometriale. Infatti, tra i decessi osservati in una popolazione di 157.496 pazienti con carcinoma endometriale diagnosticato tra il 1988 e il 2012, il 40.6% era attribuibile al tumore e il 20.5% a CVD. Tali dati si traducono in un tasso standardizzato di mortalità per CVD aggiustato per età pari a 8.8 volte quello della popolazione generale<sup>19</sup>. Dati analoghi sono disponibili per le neoplasie associate al fumo di sigaretta. Ad esempio, in una coorte di 35.958 pazienti, identificati nel database del SEER, con diagnosi di carcinoma squamoso del distretto testa-collo ricevuta nel periodo compreso tra il 1992 e il 2005 e sopravvissuti almeno 3 anni dalla diagnosi, nel periodo di follow-up concluso nel 2009 vi sono stati 13.120 decessi, di cui 3.852 (29%) attribuiti al tumore testa-collo e 2.716 (21%) a CVD. In questa popolazione di pazienti, il rischio di CVM risultava incrementare con il tempo e il fattore di rischio principalmente associato alla CVM è risultato essere l'età: i pazienti con età alla diagnosi superiore ai 70 anni avevano un rischio di CVM 11 volte superiore ai pazienti di età inferiore ai 50 anni<sup>20</sup>.

Un dato interessante che emerge da diversi studi su pazienti oncologici adulti e è coerente anche con i dati sui pazienti pediatrici riportati nel paragrafo precedente, è che, pur essendo complessivamente la ricaduta della neoplasia la causa principale di morte, essa è responsabile della maggior parte dei decessi nei primi anni dalla diagnosi, mentre a un follow-up prolungato il rischio di morte per CVD aumenta fino a poter superare il rischio di morte per tumore. Nel Long Island Breast Cancer Study<sup>15</sup>, ad esempio, il rischio di CVM nelle donne affette da EBC è risultato essere inferiore rispetto a quelle non affette da EBC (HR 0.80) nei primi 7 anni dalla diagnosi, quando il rischio di morte per neoplasia prevale nettamente sulle morti per altre cause. A partire dal settimo anno dalla diagnosi, invece, il rischio di CVM nelle donne con EBC ha superato di quasi due volte quello delle donne non affette da EBC (HR 1.8).

Il momento in cui nel paziente oncologico il rischio di morte per CVD supera quello di morte per neoplasia è variabile e dipende in parte dalla

prognosi del tumore (risultando più precoce quando la prognosi oncologica è favorevole, più tardivo quando la prognosi oncologica è più severa) e in parte dall'età del paziente (risultando più precoce quando il paziente è anziano, più tardivo quando il paziente è giovane). Ad esempio, in uno studio basato sul SEER che ha incluso 67.385 donne affette da carcinoma ovarico con diagnosi dal 1988 al 2012, all'ultimo follow-up il 53.6% delle pazienti risultava deceduto per la neoplasia, mentre il 3% per CVD. Quando le pazienti venivano stratificate per stadio, la mortalità per altre cause, che comprende anche la CVM, diventava più frequente di quella per carcinoma ovarico dopo 7 anni dalla diagnosi nelle pazienti al I stadio, dopo 10 anni nelle pazienti al II stadio, e dopo 15 anni nelle pazienti al III-IV stadio<sup>21</sup>. Dati analoghi sono riportati in studi su altre neoplasie. Uno studio olandese, ad esempio, ha incluso 137.030 pazienti con tumore del colon-retto dallo stadio I allo stadio III diagnosticato tra il 1989 e il 2008. Per i pazienti allo stadio I, la percentuale di decessi per tumore risultava essere maggiore a quella per CVD in tutte le fasce d'età nei primi 5 anni dalla diagnosi (decessi per tumore vs CVD: 61% vs 7% nei pazienti tra 15 e 59 anni; 36% vs 23% nei pazienti tra 60 e 89 anni), mentre già tra i 5 e i 10 anni dalla diagnosi la percentuale di decessi per CVD superava quella dei decessi per tumore nella popolazione più anziana (decessi per tumore vs CVD: 40% vs 14% nei pazienti tra 15 e 59 anni; 14% vs 30% nei pazienti tra 60 e 89 anni) e tra gli 11 e i 15 anni dalla diagnosi la percentuale di decessi per CVD risultava superiore a quella dei decessi per tumore in tutte le fasce d'età (decessi per tumore vs CVD: 11% vs 21% nei pazienti tra 15 e 59 anni; 7% vs 34% nei pazienti tra 60 e 89 anni). Quando invece venivano considerati i pazienti con tumore al III stadio, la percentuale dei decessi per tumore risultava essere superiore a quella per CVD per i pazienti nella fascia d'età tra i 15 e i 59 anni in tutti i periodi di follow-up, mentre soltanto per i pazienti tra i 60 e gli 89 anni a partire dall'undicesimo anno di follow-up la percentuale di decessi per CVD risultava superiore a quella dei decessi per tumore<sup>22</sup>.

Anche per i tumori dell'adulto iniziano a essere disponibili dati confortanti riguardo l'andamento temporale della CVM a seconda dell'epoca di trattamento. È stato infatti recentemente pubblicato uno studio retrospettivo, basato su dati del SEER, che ha incluso 301.923 pazienti di età compresa tra i 20 e i 49 anni e con diagnosi di diversi tipi di neoplasia (mammella 173.748, polmone 38.938, colon-retto 31.722, prostata 22.848, ovaio 16.065, fegato 9.444, pancreas 9.158). Tra questi pazienti, un totale di 2.297 (0.8%) è deceduto per CVD. Complessivamente, vi è stato un miglioramento significativo della CVM nel periodo compreso tra il 2005 e il 2012 rispetto a quello compreso tra il 1990 e il 1994 (HR 0.63), con una riduzione media di CVM di circa il 3% per anno dal 1990 al 2012 (HR 0.97 per anno)<sup>23</sup>.

#### 5.4 I dati provenienti da studi clinici randomizzati

Tra i farmaci antineoplastici che storicamente hanno dimostrato una notevole efficacia ma anche una cardiotossicità non trascurabile vi sono

le antracicline e il trastuzumab, largamente utilizzati nel trattamento delle pazienti con carcinoma mammario. La cardiotoxicità da antracicline è correlata alla dose (in particolare è noto che il rischio di cardiotoxicità aumenta considerevolmente quando la doxorubicina supera la dose cumulativa di 400 mg/mq e l'epirubicina quella di 800 mg/mq) e può essere sia acuta che tardiva<sup>24,25</sup>. Sebbene sia ipotizzabile una genesi multifattoriale, il danno provocato al cardiomiocita sembra dovuto principalmente allo stress ossidativo; può essere irreversibile e manifestarsi, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio, anche a distanza di molti anni. Il trastuzumab invece può causare una riduzione asintomatica della frazione di eiezione del ventricolo sinistro o uno scompenso cardiaco congestizio per lo più reversibili, soprattutto quando associato con un regime di chemioterapia contenente antracicline<sup>26</sup>.

I regimi contenenti antracicline sono stati confrontati con l'associazione di ciclofosfamide, methotrexate e fluorouracile (CMF) in diversi studi randomizzati. Una joint-analysis con un follow-up cardiologico di 10 anni ha valutato 1000 pazienti arruolate in 3 differenti trials prospettici che confrontavano regimi chemioterapici contenenti doxorubicina versus CMF, e è emerso che la mortalità cardiaca cumulativa era di 0.6% per le pazienti trattate con doxorubicina e di 0% per le pazienti trattate con CMF (per un totale di 0.4%)<sup>27</sup>. Un altro studio retrospettivo ha valutato la tossicità cardiaca a lungo termine di 777 pazienti operate per EBC con linfonodi positivi arruolate tra il 1988 e il 1996 in uno studio di confronto tra CMF per 6 cicli e due regimi contenenti epirubicina a 2 differenti dosi [ciclofosfamide più epirubicina a dose standard (SDE) di 60 mg/mq x 8 cicli o epirubicina ad alte dosi (HDE) a 100 mg/mq per 8 cicli]. Lo studio è fortemente limitato da un elevato numero di pazienti perse al follow-up. Un update dell'analisi a un follow-up mediano di 16 anni (range, 0.4-24) ha riportato 324 decessi (CMF: 106; SDE: 114; HDE: 104; p=0.72), di cui solo sei dovute a eventi cardiovascolari (CMF: 1, SDE: 2; HDE: 3). Sebbene quindi lo studio non possa ritenersi conclusivo, suggerisce una bassa incidenza di CVM a lungo termine anche in presenza di alte dosi di epirubicina<sup>28</sup>.

Il beneficio in termini di sopravvivenza per le pazienti con EBC HER2-positivo trattate con l'aggiunta del trastuzumab alla chemioterapia rappresenta senza dubbio un notevole successo nel campo della terapia oncologica. Infatti, a un follow-up mediano di 4 anni, la joint-analysis di due studi randomizzati di fase III (gli studi NSABP B-31 e NCCTG N9831) ha dimostrato che l'aggiunta di 52 settimane di trastuzumab a una chemioterapia adiuvante standard con antracicline e taxani in pazienti con EBC HER2-positivo determina una riduzione relativa del rischio di ricaduta del 48% e del rischio di morte del 39%, con il 93% delle pazienti trattate con trastuzumab vive a 4 anni<sup>29</sup>. Tuttavia, il trastuzumab aumenta il rischio di eventi cardiovascolari, anche severi, soprattutto quando impiegato in pazienti trattate con antracicline. Una recente metanalisi di 58 studi (di cui 19 studi randomizzati), comprendenti 29.598 pazienti con EBC o carcinoma mammario metastatico trattate con trastuzumab, ha riportato una incidenza di

eventi cardiaci severi del 3%<sup>30</sup>. Tra le pazienti affette da EBC, l'incidenza di cardiotoxicità da trastuzumab è stata del 2.9% per quelle che avevano ricevuto una chemioterapia contenente antracicline e taxani, e dello 0.9% per quelle che avevano ricevuto soltanto taxani. L'incidenza di cardiotoxicità da trastuzumab sembra aumentare con l'età (2.31% nei soggetti sotto i 50 anni, 3.46% in quelli di età compresa tra i 50 e i 59 anni, 4.91% per quelli sopra i 60 anni), e è più elevata nelle pazienti fumatrici (5.3%), dislipidemiche (3.9%), con indice di massa corporea superiore a 35 (6.5%), con diabete (6.2%), ipertensione (5.5%) o anamnesi positiva per cardiopatia (19.1%).

I principali studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia di trastuzumab nella terapia adiuvante dell'EBC sono stati gli studi NSABP-B31, NCCTG N9831, HERA e BCIRG 006.

Lo studio NSABP B-31 ha randomizzato 2.119 pazienti affette da carcinoma mammario operato HER2-positivo con linfonodi positivi a ricevere 4 cicli di doxorubicina/ciclofosfamide (AC) seguiti da 4 cicli di paclitaxel trisettimanale (175 mg/mq) o 12 dosi di paclitaxel settimanale (80 mg/mq), versus lo stesso regime chemioterapico in associazione a trastuzumab settimanale per 52 dosi con inizio concomitante alla terapia con paclitaxel. A un follow-up di 7 anni, il 4% delle pazienti riceventi trastuzumab ha avuto un evento cardiaco rispetto a 1.3% delle pazienti nel braccio di controllo, e in ciascun braccio dello studio si è verificata una unica morte correlata a evento cardiaco<sup>31</sup>.

Dati sostanzialmente sovrapponibili derivano dallo studio NCCTG N9831, in cui 3.132 pazienti eleggibili con carcinoma mammario HER-2 positivo operato con linfonodi positivi, o con linfonodi negativi ma ad alto rischio di ricaduta, sono state randomizzate a ricevere 4 cicli di AC seguiti da uno dei seguenti bracci:

- paclitaxel (braccio di controllo);
- paclitaxel seguito da trastuzumab (trattamento sequenziale);
- paclitaxel concomitante a trastuzumab seguito da trastuzumab da solo.

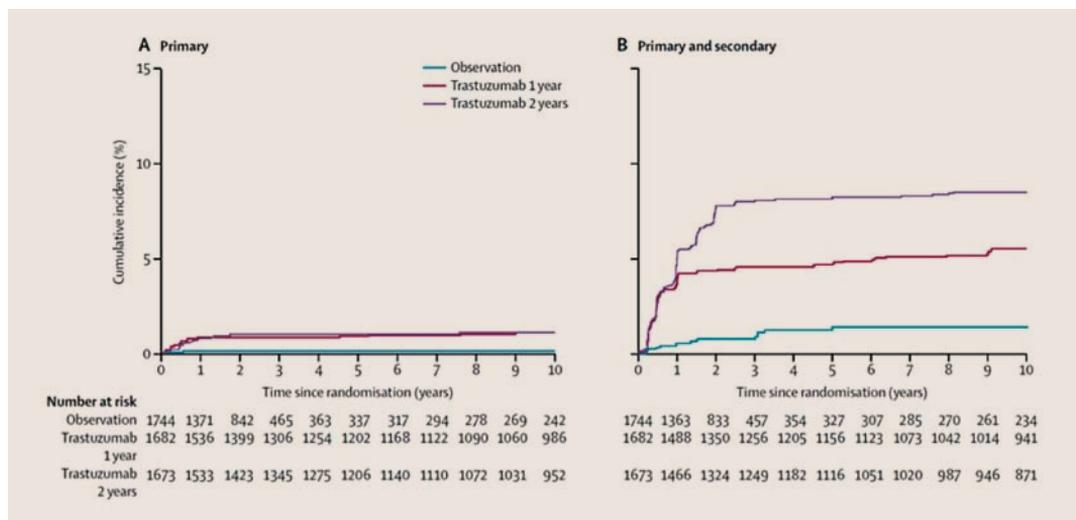
Delle pazienti che hanno completato i 4 cicli di AC, 1.944 avevano una frazione di eiezione adeguata per procedere con la fase successiva dello studio. I risultati di questo studio in termini di sicurezza cardiovascolare hanno dimostrato una più alta incidenza di eventi cardiovascolari (definiti come scompenso cardiaco congestizio e morti cardiache) a 3 anni dal termine dell'AC nei bracci contenenti trastuzumab (concomitante: 3.3%; sequenziale: 2.8%) rispetto al braccio non contenente trastuzumab (0.3%). Non è stata osservata nessuna morte cardiaca nel braccio di controllo, mentre è stata osservata una morte cardiaca per ciascun braccio contenente trastuzumab, pari a una CVM del 0.1% per le pazienti trattate con trastuzumab (2/1.884)<sup>32</sup>.

Nello studio HERA, 5.102 pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo sono state randomizzate, dopo chemioterapia neoadiuvante e/o adiuvante e chirurgia con o senza radioterapia, a ricevere 2 anni di trastuzumab (braccio A), 1 anno di trastuzumab (braccio B) o sola osservazione (braccio C). Dopo un follow-up mediano di 8 anni, sia l'incidenza

di scompenso cardiaco congestizio severo che di riduzione significativa della frazione di eiezione è stata più elevata nei due bracci trattati con trastuzumab rispetto alla sola osservazione (scompenso cardiaco 0.8%, 0.8% e 0%; riduzione della frazione di eiezione 7.2%, 4.1% e 0.9%, rispettivamente nei bracci A, B e C). Anche in questo studio, tuttavia, il numero di morti cardiache è stato contenuto: 2 nel braccio della sola osservazione (0.1%), nessuna nel braccio del trastuzumab per 1 anno (0%), 3 morti nel braccio del trastuzumab per 2 anni (0.2%)<sup>33</sup>. Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio HERA a un follow-up mediano di 11 anni. Tali dati hanno sostanzialmente confermato la bassa incidenza di endpoints cardiaci primari, definiti come morte cardiaca o tossicità di grado III/IV secondo la New York Heart Association (NYHA) con riduzione significativa della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) di oltre il 10% rispetto alla valutazione basale o al di sotto del 50% in termini assoluti. L'incidenza degli endpoints cardiaci primari è stata infatti dello 0.1% nel braccio della sola osservazione e dell'1% in ciascuno dei due bracci con trastuzumab (FIGURA 9)<sup>34</sup>.

Lo studio BCIRG-006<sup>35</sup> ha valutato in 3.222 pazienti con carcinoma mammario operato HER2 positivo lo schema AC per 4 cicli seguito da docetaxel trisettimanale per tre cicli (AC-T), rispetto allo stesso regime più trastuzumab per 52 settimane con inizio concomitante al docetaxel (AC-TH), rispetto a docetaxel e carboplatino per 6 cicli più trastuzumab per 52 settimane (TCH).

La safety cardiaca era uno degli end-point secondari e era valutata me-



**FIGURA 9.** HERA trial: incidenza cumulativa degli endpoints cardiaci<sup>34</sup>. Questa figura rappresenta l'incidenza cumulativa degli endpoints cardiaci tenendo in considerazione gli eventi di disease-free survival come rischio competitivo. A) Endpoint cardiaco primario (morte cardiaca o NYHA III o IV con riduzione significativa della LVEF); B) Endpoints cardiaci primario e secondario (NYHA I o II con riduzione significativa della LVEF).

dante una schedula intensiva di monitoraggio cardiaco che prevedeva una misurazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) 7 volte durante lo studio e una revisione di tutti i casi sospetti per tossicità cardiaca da parte di un panel indipendente in cieco rispetto al trattamento.

Nello studio sono stati registrati diversi casi di scompenso cardiaco (con una incidenza di 0.7% per AC-T, 2% per AC-TH e 0.4% per TCH) e, nonostante la disfunzione cardiaca secondaria al trastuzumab sia considerata generalmente reversibile, tra le 129 pazienti che avevano sviluppato una riduzione della LVEF superiore o uguale al 10% rispetto al basale, la riduzione è persistita per 4 anni almeno dalla randomizzazione. Inoltre, il 2,1% delle pazienti assegnate al braccio AC-TH non ha mai ricevuto il trattamento con trastuzumab a causa di una riduzione inaccettabile della LVEF dopo il trattamento con antracicline. Ciononostante, non sono state riportate morti cardiache in nessuno dei tre bracci<sup>35</sup>.

Per quanto riguarda la tossicità cardiaca dell'aggiunta dell'altro anticorpo anti-HER2 pertuzumab a trastuzumab più chemioterapia, questa è stata valutata specificatamente dallo studio Tryphaena, trial randomizzato in aperto di fase II su 225 pazienti che ha confrontato i seguenti trattamenti a scopo neoadiuvante in pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo:

- 3 cicli di 5-fluorouracile, epirubicina e ciclofosfamide (FEC) + trastuzumab + pertuzumab seguiti da 3 cicli di docetaxel + pertuzumab + trastuzumab;
- 3 cicli di FEC seguiti da 3 cicli di docetaxel + pertuzumab e trastuzumab;
- 6 cicli di TCH+pertuzumab.

Tutte le pazienti ricevevano poi trastuzumab adiuvante a completare le 52 settimane di trattamento standard<sup>36</sup>.

L'incidenza di disfunzione sistolica sintomatica del ventricolo sinistro è stata bassa in tutti i bracci e sono stati globalmente osservati 24 casi di riduzione della LVFE, di cui 21 asintomatici. È da sottolineare che non sono state osservate morti cardiache con l'associazione di pertuzumab e trastuzumab. I risultati dello studio Tryphaena dimostrano quindi che trastuzumab e pertuzumab concomitanti o sequenziali a un regime contenente antracicline o in associazione a chemioterapia contenente carboplatino non aumentano il rischio di cardiotoxicità rispetto al solo trastuzumab + chemioterapia. Tali risultati sono coerenti con quanto emerge da una metanalisi di studi comprendenti pertuzumab<sup>37</sup> e con quanto evidenziato nell'analisi della tollerabilità cardiaca dello studio registrativo del pertuzumab per il trattamento delle pazienti affette da carcinoma mammario metastatico<sup>38</sup>.

## 5.5 Conclusioni

I dati provenienti dai principali studi clinici randomizzati con i farmaci più frequentemente associati a cardiotoxicità quali antracicline e agenti anti-HER2 nelle pazienti con EBC, pur riportando un incremento numeri-

co degli eventi cardiovascolari (in particolare scompenso cardiaco e riduzione della frazione di eiezione), non evidenziano un aumento significativo della CVM. La durata relativamente breve del follow-up di questi studi limita tuttavia la capacità di registrare differenze significative di CVM a lungo termine. Inoltre, i pazienti arruolati negli studi clinici sono selezionati, spesso giovani e con basso rischio cardiovascolare, il che limita la trasferibilità dei risultati alla normale pratica clinica. Maggiori sforzi dovrebbero essere effettuati per verificare il profilo di sicurezza cardiovascolare a lungo termine dei trattamenti oncologici, sia nell'ambito degli studi clinici registrativi dei nuovi farmaci che in quello della ricerca indipendente su popolazioni di pazienti trattati in un contesto di "real life". Una maggiore conoscenza del rischio di cardiotoxicità e di CVM, infatti, rappresenta il primo passo per l'elaborazione di efficaci strategie individuali di follow-up cardio-oncologico.

Dati provenienti da ampi studi epidemiologici su popolazioni di pazienti oncologici in età pediatrica e adulta, sono concordi nel mostrare un incremento significativo di CVM compreso tra le 3 e le circa 10 volte rispetto a soggetti non affetti da cancro. Questo aumento relativo del tasso di mortalità standardizzata, tuttavia, corrisponde in termini assoluti a una bassa CVM cumulativa, compresa tra lo 0.1% e l'1% circa, di gran lunga inferiore alla mortalità per neoplasia. Pertanto, considerato il vantaggio in sopravvivenza ottenuto con i moderni trattamenti oncologici, il bilancio tra benefici e rischi è comunque a favore della terapia antitumorale.

Sono stati identificati alcuni fattori di rischio per CVM nel paziente oncologico. Innanzitutto, l'eccesso di CVM può essere correlato al tipo di trattamento ricevuto e in particolare all'esposizione ad alte dosi di antracicline e all'irradiazione cardiaca. Anche la presenza di noti fattori di rischio cardiovascolare, quali ipertensione, diabete, obesità e esposizione al fumo di sigaretta, ha un impatto notevole sullo sviluppo di CVD e sulla CVM nel paziente oncologico. Inoltre, i pazienti oncologici che manifestano in corso di follow-up una CVD hanno una prognosi scarsa. Il rischio di CVM sembra aumentare con il tempo intercorso dalla diagnosi di cancro e con l'età del paziente, tanto che nelle fasi più tardive del follow-up e nelle fasce d'età più avanzata la CVM può arrivare a superare la mortalità per ricaduta di malattia.

Partendo da queste considerazioni, sarebbe auspicabile un follow-up cardio-oncologico a lungo termine, personalizzando tempistiche e modalità dei controlli in base al rischio cardiovascolare individuale. Nel corso del follow-up, una particolare attenzione dovrebbe essere posta alla prevenzione degli eventi cardiovascolari soprattutto in termini di modifica degli stili di vita, alla diagnosi precoce e all'adeguato trattamento delle CVD, con la finalità di ridurre il più possibile il rischio di CVM nei pazienti guariti dal tumore.

Sono stati pubblicati dati confortanti che documentano una riduzione della CVM associata ai trattamenti oncologici effettuati recentemente rispetto ai trattamenti del passato, testimoniando il miglioramento che vi

è stato negli ultimi decenni in termini di sicurezza cardiovascolare delle terapie oncologiche e delle tecniche radioterapiche, associato probabilmente a un miglioramento nella gestione medica delle CVD. Tali dati sono inoltre una iniziale testimonianza indiretta dell'efficacia degli sforzi effettuati in ambito cardio-oncologico per mitigare il rischio cardiovascolare del paziente neoplastico.

## Bibliografia

1. AIOM - AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2016.
2. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:252-271.
3. Hawkins MM, Kingston JE, Kinnier Wilson LM. Late deaths after treatment for childhood cancer. *Arch Dis Child* 1990;65:1356-1363.
4. Robertson CM, Hawkins MM, Kingston JE. Late deaths and survival after childhood cancer: implications for cure. *BMJ* 1994;309:162-166.
5. MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, Goddard KJ, Abanto ZU, McBride ML. Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:460-467.
6. Green DM, Hyland A, Chung CS, Zevon MA, Hall BC. Cancer and cardiac mortality among 15-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence. *J Clin Oncol* 1999;17:3207-3215.
7. Lawless SC, Verma P, Green DM, Mahoney MC. Mortality experiences among 15+ year survivors of childhood and adolescent cancers. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:333-338.
8. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, Guérin S, Pacquement H, Aouba A, Hawkins M, Winter D, Bourhis J, Lefkopoulos D, Diallo I, de Vathaire F. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1308-1315.
9. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, Mertens AC. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27:2328-2338.
10. Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, Lancashire ER, Stiller CA, Jenney ME, Skinner R, Stevens MC, Hawkins MM; British Childhood Cancer Survivor Study Steering Group. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA* 2010;304:172-179.
11. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, Breslow NE, Hudson MM, Armstrong GT, Border WL, Feijen EA, Green DM, Meacham LR, Meeske KA, Mulrooney DA, Ness KK, Oeffinger KC, Sklar CA, Stovall M, van der Pal HJ, Weathers RE, Robison LL, Yasui Y. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015;33:394-402.
12. Fidler MM, Reulen RC, Henson KE, Kelly J, Cutter D, Levitt GA, Frobisher C, Winter DL, Hawkins MM; British Childhood Cancer Survivor Study (BCCSS) Steering Group. Population-Based Long-Term Cardiac-Specific Mortality Among 34,489 Five-Year Survivors of Childhood Cancer in Great Britain. *Circulation* 2017;135:951-963.
13. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson TM, Mertens AC, Stovall M, Oeffinger KC, Bhatia S, Krull KR, Nathan PC, Neglia JP, Green DM, Hudson MM, Robison LL. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med* 2016;374:833-842.
14. Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, Thavendiranathan P, Fung K, Anderson GM. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Cardiol* 2017;2:88-93.
15. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology* 2016;27:6-13.
16. Demirci S, Nam J, Hubbs JL, Nguyen T, Marks LB. Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast cancer: interaction between treatment era and follow-up duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:980-987.
17. Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Nohria A, Nairooz R, Bangalore S, Mukherjee D, Aronow WS, Lavie CJ. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2017;40:73-81.
18. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, Douglas PS, Bhatia S, Chao C. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol* 2016;34:1122-1130.
19. Felix AS, Bower JK, Pfeiffer RM, Raman SV, Cohn DE, Sherman ME. High cardiovascular disease mortality after endometrial cancer diagnosis: Results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database. *Int J Cancer* 2017;140:555-564.
20. Baxi SS, Pinheiro LC, Patil SM, Pfister DG, Oeffinger KC, Elkin EB. Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer. *Cancer* 2014;120:1507-1513.
21. Dinkelspiel HE, Champer M, Hou J, Tergas A, Burke WM, Huang Y, Neugut AI, Ananth CV, Hershman DL, Wright

- JD. Long-term mortality among women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:421-428.
22. van Erning FN, van Steenbergen LN, Lemmens VE, Rutten HJ, Martijn H, van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen ML. Conditional survival for long-term colorectal cancer survivors in the Netherlands: who do best? *Eur J Cancer* 2014;50:1731-1739.
  23. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Incidence and trends of cardiovascular mortality after common cancers in young adults: Analysis of surveillance, epidemiology and end-results program. *World J Cardiol* 2016;8:368-374.
  24. von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factor for doxorubicin-induced congestive heart failure. *An Inter Med* 1979;91:710-717.
  25. Buzdar AU, Marcus C, Smith TL, et al. Early and delayed clinical cardiotoxicity of doxorubicin. *Cancer* 1985;55:2761-2765.
  26. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900-2902.
  27. Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, Stefanelli M, Cipriani S, Valagussa P, Bonadonna G, Gianni L. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol* 2001;19:37-43.
  28. de Azambuja E, Ameze L, Diaz M, Vandenbossche S, Afimos P, Bejarano Hernández S, Shih-Li C, Delhaye F, Focan C, Cornez N, Vindevoghel A, Beauvain M, Lemort M, Paesmans M, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac assessment of early breast cancer patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2015;51:2517-2524.
  29. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr, Martino S, Mamounas EP, Kaufman PA, Wolmark N. 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.
  30. Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, D'Amico R, Blandizzi C, La Vecchia C, Negri E, Moja L. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med* 2016;11:123-140.
  31. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE Jr, Ewer MS, Rath V, Fehrenbacher L, Brufsky A, Azar CA, Flynn PJ, Zapas JL, Polikoff J, Gross HM, Biggs DD, Atkins JN, Tan-Chiu E, Zheng P, Yothers G, Mamounas EP, Wolmark N. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3792-3799.
  32. Perez EA; Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1321-1238.
  33. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, Untch M, Smith IE, Gianni L, Baselga J, Jackisch C, Cameron DA, Bell R, Leyland-Jones B, Dowsett M, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, Suter TM. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol* 2014;32:2159-2165.
  34. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, Castro G Jr, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, McFadden E, Leyland-Jones B, Bell R, Dowsett M, Jackisch C; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017; 389:1195-1205.
  35. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buysse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283.
  36. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortés J. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278-2284.
  37. Lenihan D, Suter T, Brammer M, Neate C, Ross G, Baselga J. Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with pertuzumab. *Ann Oncol* 2012;23:791-800.
  38. Swain SM, Ewer MS, Cortés J, Amadori D, Miles D, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Baselga J. 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;18:257-264.



# 6 Trattamento riabilitativo: esercizio fisico e alimentazione

Elio Venturini<sup>1</sup>, Luigi Tarantini<sup>2</sup>, Lucia Belli<sup>3</sup>, Antonio Russo<sup>4</sup>, Pierenrico Lecis<sup>5</sup>, Fancesco Laveder<sup>6</sup>

## 6.1 Introduzione

È indubbio che il cancro (CA) e le malattie cardiovascolari (MCV) presentino molti punti in comune a partire dal fatto che rappresentano la prima e la seconda causa di mortalità e morbilità in Europa e negli USA<sup>1</sup>. Inoltre, vi è un'ampia sovrapposizione tra i loro fattori di rischio, che giustifica strategie di prevenzione comuni, sia a livello di popolazione che di singolo soggetto.

Oltre a questo background comune, l'efficacia delle terapie e dello screening anticancro hanno da una parte aumentato la sopravvivenza<sup>2</sup>, ma hanno esposto i pazienti al rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, non solo secondarie ai fattori di rischio, ma anche come effetto dei trattamenti chemioterapici, ormonali o radianti<sup>3,4</sup>. La comorbidità cardiovascolare ha un impatto significativamente negativo (superiore alla BPCO e al diabete) sulla mortalità generale e cancro-specifica nelle donne sopravvissute al tumore della mammella<sup>5</sup>; così come la comparsa di un danno da chemioterapia induce la sospensione della terapia o quantomeno la riduzione della dose del farmaco. Recentemente sono emerse evidenze che il rapporto MCV e CA possa essere bidirezionale. Uno studio di coorte condotto in Minnesota su 1.081 soggetti, con un follow-up medio di circa cinque anni dimostra che i soggetti con scompenso cardiaco dopo infarto del miocardio sono a rischio aumentato di CA (HR 2.16 aggiustato per età, sesso e Charlson index)<sup>6</sup>. Lo studio esclude un effetto negativo delle terapie farmacologiche anti scompenso. L'associazione può dipendere dalla condivisione dei fattori di rischio e da una più intensa sorveglianza medica; ma il fatto che il rischio sia maggiore nei soggetti con bassa frazione di eiezione fa ipotizzare una relazione con l'alterata immunità.

Pertanto la collaborazione tra l'oncologo e il cardiologo, fondamentale durante tutto il trattamento del paziente affetto da CA, diventa indispensabile quando compaiono i segni della cardiopatia.

Tra le varie metodiche cardiologiche, siano esse diagnostiche o terapeutiche, da utilizzare in campo oncologico, la Riabilitazione Cardiologica (RC) è sicuramente ampiamente sottoutilizzata. La si può definire come il

1. U.O. Cardiologia- UTIC, Servizio di Cardiologia Riabilitativa - Presidio Ospedaliero di Cecina-Azienda USL Toscana nord ovest

2. U.O.C. Cardiologia, Dipartimento Medicina specialistica - Ospedale San Martino ULSS 1 Dolomiti Belluno

3. DH Oncologia Medica - Azienda USL 12 Viareggio (LU)

4. Sezione di Oncologia Medica Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche - Università degli Studi di Palermo

5. Dipartimento di Gastroenterologia - Azienda ULSS n.1 Belluno

6. Oncologia Medica - Azienda ULSS n.1 Belluno

complesso processo multifattoriale che include componenti quali l'educazione alla salute, la riduzione del rischio cardiovascolare, la gestione dello stress, l'aumento dell'attività fisica e dell'esercizio con la finalità, per il paziente, di conservare o riprendere quanto prima il proprio ruolo nella società. La RC riduce la mortalità, la morbilità e i ricoveri non programmati, oltre a migliorare la capacità di esercizio, il benessere psicologico e la qualità della vita. Per questo motivo, è un intervento raccomandato dalle linee guida internazionali<sup>7,8</sup>.

È tempo che i benefici della RC, almeno in termini di miglioramento della capacità funzionale e della qualità della vita, diventino parte integrante del trattamento cardio-oncologico.

## **6.2 Effetti della riabilitazione cardiologica nel paziente oncologico**

Nell'analisi del ruolo multifattoriale della RC in ambito cardio-oncologico saranno descritti gli effetti positivi dell'attività fisica: effetti dell'esercizio fisico sul rischio di cancro, sulla morbilità e mortalità in pazienti con cancro, sul danno cardiovascolare da chemioterapici e sulla qualità della vita e sul benessere psicologico.

# **A. Attività fisica**

---

## **6A.1 Effetti sul rischio di cancro, studi osservazionali**

Numerosi studi suggeriscono un rapporto inverso tra l'entità dell'attività fisica e il rischio di sviluppare un cancro. Tale associazione è particolarmente evidente per il tumore del colon e della mammella, ma è stata descritta anche per quello dell'endometrio, della prostata e del pancreas<sup>9</sup>. I soggetti che aumentano il livello di attività fisica in termini di durata, intensità e frequenza riducono del 20% il rischio di cancro del colon<sup>10,11</sup>, con un'efficacia leggermente maggiore negli uomini<sup>11</sup>; simili sono gli effetti positivi anche per il tumore della mammella, con i benefici maggiori per le donne con indice di massa corporea normale<sup>12</sup> e con esercizio fisico vigoroso iniziato da adolescenti, anche se l'effetto protettivo si manifesta anche nelle altre fasce di età. Il rischio del tumore dell'endometrio appare ridotto del 20-40% dall'esercizio fisico<sup>13</sup>; simile l'entità dell'effetto protettivo sul rischio di sviluppare il cancro del polmone, anche se non è sempre facile distinguere tra effetto diretto o mediato dalla riduzione del fumo e dal migliore controllo della bronco-pneumopatia spesso associata<sup>14</sup>. Modesto invece il beneficio per prevenire il tumore della prostata; in una metanalisi l'attività fisica globale si associa a una contenuta riduzione del rischio relativo (RR: 0.90), con un effetto maggiore per l'attività fisica lavorativa rispetto a quella ricreativa<sup>15</sup>. Peraltro, in maschi di età superiore ai 65 anni l'attività fisica vigorosa pare essere protettiva verso gli stadi avanzati o fatali dell'adenocarcinoma prostatico<sup>16</sup>.

### 6A.2 Effetti sulla mortalità dopo la diagnosi di cancro, studi osservazionali

La prima revisione sistematica sull'argomento<sup>17</sup> dimostrava, basandosi su 27 studi osservazionali, che l'esercizio fisico è in grado di ridurre la mortalità (tutte le cause e cancro specifica) nei soggetti con tumore del colon e della mammella. Gli stessi autori sottolineano come per altri tipi di cancro manchino solidi dati epidemiologici. Tuttavia, singoli studi dimostrano un effetto positivo per il tumore della prostata, e per il glioma, mentre lo negano nel caso del carcinoma ovarico. Sono necessari trial clinici adeguatamente dimensionati con precisa indicazione dei biomarkers dell'esercizio e degli endpoint clinici (non solo mortalità, ma anche ricorrenza) per definire meglio l'efficacia protettiva dell'attività fisica.

Più recentemente una metanalisi condotta su circa 50.000 soggetti con tumore della mammella e del colon ribadiva l'azione protettiva dell'esercizio in questi pazienti<sup>18</sup>. Ogni aumento di 10 equivalenti metabolici per ora a settimana (pari a 150 minuti/settimana di attività fisica moderata) si associa a una riduzione del 24% (mammella) e 28% (colon) di mortalità (tutte le cause). Inoltre, coloro che dopo la diagnosi aumentavano il loro livello di attività fisica mostravano una riduzione della mortalità significativa (RR:0.62) rispetto a coloro che non la variavano o erano inattivi già prima della diagnosi (**FIGURA 10**).

Oltre agli effetti positivi sulla sopravvivenza, l'esercizio fisico è in grado di migliorare il controllo di eventuali comorbidità come le malattie cardiovascolari, il diabete e l'osteoporosi, siano esse preesistenti o favorite dai trattamenti oncologici. Inoltre è stato dimostrato, nelle donne sopravvissute al cancro della mammella, che il praticare attività fisica si associa a un maggior consumo di frutta e verdura o comunque a una dieta salutare, con effetto sinergico positivo sulla sopravvivenza<sup>19</sup>.

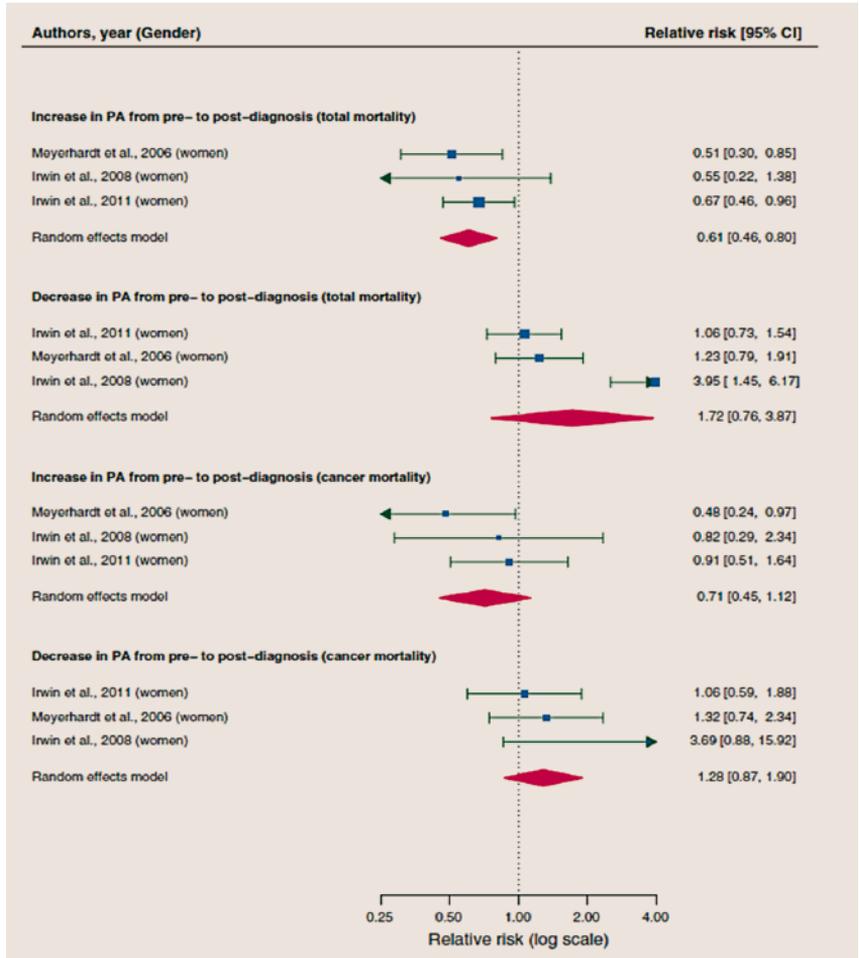
### 6A.3 Effetti dell'esercizio fisico, studi di intervento

Numerosi studi negli ultimi anni hanno analizzato l'impatto dell'attività fisica nei sopravvissuti al cancro, specie della mammella e della prostata, su diversi endpoint variegati e surrogati come la fatica, la forza muscolare, il senso di benessere, la fitness cardiorespiratoria, la depressione, l'autostima e la qualità della vita. Non sempre la numerosità degli stessi era tale da poter dare una risposta definitiva sulla mortalità sia tutte le cause che cancro specifica e sulla ricorrenza. A tali quesiti talora hanno cercato di rispondere le metanalisi. Inoltre, oggetto degli studi è stata la valutazione dell'effetto dell'esercizio fisico nell'antagonizzare e contenere gli effetti negativi, specie cardiovascolari, delle terapie oncologiche.

Il livello di fitness cardiorespiratorio, valutato dal consumo al picco di ossigeno ( $VO_{2\text{picco}}$ ) è un predittore di mortalità sia nei soggetti sani, sia in quelli affetti da cardiopatia<sup>20,21</sup> anche dopo correzione per i tradizionali fattori di rischio. Nei soggetti affetti da neoplasia il  $VO_{2\text{picco}}$  può predire il

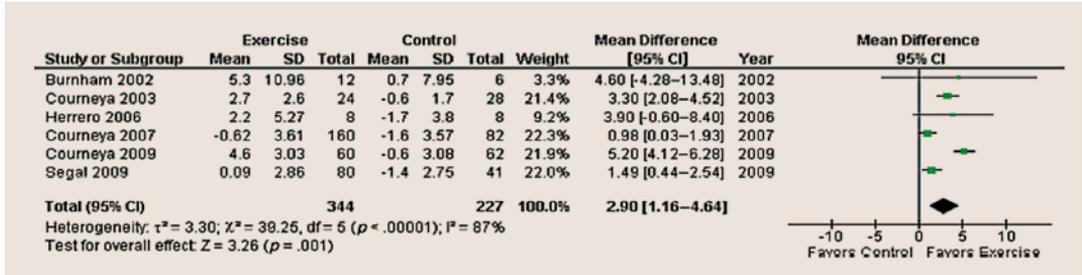
**FIGURA 10**

Relazione tra attività Fisica (PA) prima e dopo la diagnosi di tumore della mammella e colon e mortalità tutte le cause e cancro specifica (Rif. 18).



danno da antracicline e trastuzumab<sup>22</sup>, la qualità della vita<sup>23</sup> e il livello di fatica. Inoltre, almeno nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, oltre a essere un indicatore del rischio peri operatorio<sup>24</sup>, correla con la sopravvivenza<sup>25</sup>.

La capacità di aumentare il livello di fitness e ridurre la fatica attraverso il training fisico è indipendente dal tipo di cancro<sup>26</sup>, con effetti simili sulla frequenza cardiaca e la pressione arteriosa e con elevati livelli di sicurezza; pertanto, nella prescrizione dell'esercizio si deve tener conto più delle preferenze del paziente che della sede della neoplasia. Una meta-analisi condotta su circa 600 soggetti dimostra che un periodo di training fisico supervisionato con prescrizione dell'esercizio 3 volte a settimana, da moderato a intenso (40-80% della frequenza di picco o della  $VO_{2picco}$ ), della durata di 15-45 minuti è in grado di indurre un aumento significativo del consumo massimo di ossigeno ( $2.91 \text{ ml/kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ )<sup>27</sup>; il dato è rilevante tenuto conto che nel gruppo *usual care* di confronto si assiste a

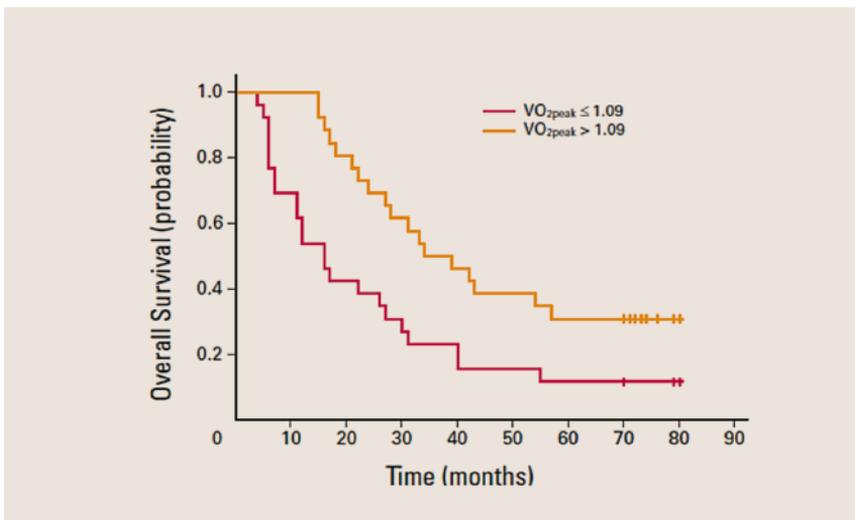


**FIGURA 11.** Effetto del training supervisionato sulla fitness cardiorespiratoria ( $VO_{2picco}$  rispetto all'usual care) (Rif. 27).

una riduzione della  $VO_{2picco}$  (**FIGURA 11**). Inoltre il training, simile a quello usualmente praticato in RC, con la eccezione della durata delle sessioni, non si associa a una maggiore incidenza di eventi avversi traumatici legati alla pratica dell'attività in palestra. È importante ricordare che i pazienti si riferivano per la maggioranza a tre neoplasie (mammella, prostata e linfoma) e che l'aderenza al trattamento era molto alta (88.5%)

La valutazione della funzione cardiopolmonare, almeno nel continuum del tumore mammario, può avere un significato prognostico. L'analisi della  $VO_{2picco}$  in un gruppo di circa 250 donne con neoplasia in corso di terapia adiuvante o metastatizzata dimostra un valore medio del 27% inferiore a quello di donne di pari età e paragonabile a quello di donne sane di circa 20-30 anni più anziane, con i valori più bassi nelle donne con metastasi<sup>28</sup>. Inoltre, in quest'ultime un valore di  $VO_{2picco}$  maggiore di 1.09 l/min si associa a una riduzione della mortalità con un HR di 0.32 (**FIGURA 12**). La contrattilità ventricolare era nella norma, a indicare come altri fattori coinvolti nel trasporto dell'ossigeno (funzione polmonare, vascolare e dei muscoli scheletrici) svolgano un ruolo importante nel determinismo della

**FIGURA 12**  
 Associazione tra consumo al picco di ossigeno e sopravvivenza in donne con tumore mammario metastatizzato (Rif 28).



compromissione della fitness. Lo studio sottolinea il potere prognostico del consumo di ossigeno e l'importanza dell'esercizio aerobico come strumento per migliorare la prognosi tramite l'innalzamento della  $VO_{2\text{picco}}$ .

Dati recenti<sup>29</sup> confermano che nei pazienti con cancro della mammella l'esercizio ha un'influenza positiva sul sistema immunitario. È noto che l'attività fisica aumenta il numero delle cellule Natural Killer circolanti in grado di proteggere non solo dall'infezione, ma anche dalla diffusione della malattia neoplastica. L'esecuzione di un'attività in palestra con protocollo *interval training* per 30 minuti al 60% della  $VO_{2\text{picco}}$  in donne con cancro della mammella, al I-III stadio e in chemioterapia era in grado di indurre un aumento significativo delle cellule NK subito dopo l'esercizio, ancora evidente dopo 2 ore, ma con ritorno ai livelli basali dopo 24 ore. Il numero assoluto delle cellule NK era inferiore rispetto al gruppo sano di controllo, ma l'entità dell'incremento simile; inoltre la funzione delle stesse, in termini di potere citolitico, non era ridotta, ma rimaneva inalterata. È probabile che l'incremento della portata cardiaca agisca in maniera sinergica con l'aumentato tono adrenergico, alterando la capacità di adesione endoteliale dei linfociti, reclutando così le cellule NK dalla periferia e dai reservoirs. L'esercizio pertanto mantiene il suo ruolo immunostimolante anche in uno scenario di linfopenia, quale quello delle donne con cancro della mammella e in trattamento chemioterapico.

Un recente studio<sup>30</sup> ha analizzato l'effetto antiinfiammatorio dell'esercizio fisico strutturato in 61 soggetti affetti da tumore mammario ad alto rischio di ricorrenza per il loro assetto endocrino-metabolico confrontate con un gruppo di pazienti alle quali era stata fornita una generica indicazione sugli stili di vita. Un programma strutturato di un anno (per i primi 3 mesi tre sedute a settimana, poi una sola volta) era in grado di ridurre i livelli circolanti della proteina nucleare HMGB1 (che si lega al DNA promuovendo la trascrizione di specifiche proteine), marker di flogosi e di neoplasia specie metastatizzata. L'effetto era proporzionale all'adesione al training fisico, che comunque nel 39% dei pazienti era bassa. Inoltre nello studio non sono riportati i dati della prova ergo spirometrica, eseguita prima e a termine del programma di training, fondamentali per comprendere l'effetto sulla capacità funzionale.

L'attività fisica, anche se non in maniera strutturata come in un protocollo supervisionato in palestra, può svolgere un'azione antinfiammatoria. In 200 donne con neoplasia mammaria il seguire un corso di hatha yoga<sup>31</sup> per 12 settimane, due volte a settimana, oltre a migliorare la fatica e la vitalità induce a 3 mesi un calo significativo delle citochine (IL-6 e IL-1 $\beta$ ). Pertanto riduce l'infiammazione cronica, causa del declino della attività fisica e che conduce alla fragilità e alla disabilità e amplifica la diffusione della malattia.

Anche in uno scenario più complesso, come quello del paziente con tumore polmonare sottoposto a resezione chirurgica<sup>32</sup>, il training ad alta intensità e con esercizi di forza, sempre con cadenza trisettimanale, della durata di 20 settimane è in grado di indurre un incremento significativo del

consumo di ossigeno al picco (+19%,  $p=.002$ ). Tutti i soggetti raggiungevano un valore superiore ai 12-15 ml/kg/min che è considerato la soglia della autosufficienza. Il training si associava anche a un aumento della massa muscolare, della forza, della qualità della vita, della salute fisica e mentale con riduzione della dispnea. L'aderenza al trattamento era molto alta (88%).

#### 6A.4 Effetti dell'esercizio fisico sul danno cardiovascolare della terapia oncologica, studi di intervento

Negli ultimi anni l'attività fisica è stata utilizzata per cercare di antagonizzare gli effetti negativi a livello cardiovascolare della chemioterapia o delle terapie ormonali. La maggioranza di tali osservazioni si concentravano nel recupero del danno più che nella sua prevenzione, specie nei pazienti con neoplasia prostatica e mammaria.

La terapia da deprivazione androgenica per l'adenocarcinoma prostatico può avere diversi effetti negativi sulla salute (**TABELLA 21**) tra i quali un declino della densità minerale a livello osseo, l'aumento della adiposità con riduzione della massa magra e una perdita della massa muscolare. Il risultato finale è un aumento del rischio cardio metabolico che spiega

Adverse effects of ADT
<b>Skeletal</b> Decreased BMD Increased osteoporosis incidence Increased fracture risk
<b>Body composition</b> Increased body fat Decreased lean body mass
<b>Cardiovascular and metabolic</b> Increased circulating triglycerides Increased high-density lipoprotein and total cholesterol Increased insulin resistance Increased incidence metabolic syndrome and diabetes Increased arterial stiffness
<b>Sexual</b> Erectile dysfunction Loss of libido Gynecomastia
<b>Other</b> Vasomotor flushing Anemia Increased fatigue Increased depression Decreased cognitive ability Decreased QoL

**TABELLA 21**

Effetti avversi della terapia da deprivazione androgenica nei pazienti con tumore della prostata (Rif. 34).

Abbreviazioni: ADT androgen-deprivation therapy; BMD bone mineral density; QoL quality of life

come la mortalità cardiovascolare, nei pazienti con neoplasia prostatica, sia paragonabile a quella cancro-specifica<sup>33</sup>.

È comprensibile, pertanto, che l'esercizio fisico sia stato utilizzato per antagonizzare simili conseguenze negative. Il training infatti è in grado, nei soggetti sani e nei cardiopatici, di aumentare la massa magra, la forza muscolare, il livello di fitness, ridurre l'adiposità, la pressione arteriosa, i livelli dei lipidi ematici e migliorare il controllo glicemico tramite un aumento della sensibilità all'insulina. Inoltre innalza la qualità della vita e è un predittore della mortalità cardiovascolare e tutte le cause.

Una revisione sistematica, comprendente 10 studi con 565 pazienti, con discreta eterogeneità nel protocollo di training anche se sempre supervisionato<sup>34</sup>, dimostra che il trattamento induce un aumento della forza muscolare e del fitness cardiorespiratorio con riduzione della fatica, mantenimento della massa magra e muscolare. Il risultato finale è un aumento della autonomia con prevenzione delle cadute e delle fratture. Non si osservava però un chiaro effetto sul rischio cardiovascolare (valutato tramite C-LDL, trigliceridi, HDL e glicemia) e sui marcatori dell'infiammazione. Anche l'obesità non era significativamente ridotta dal training; parimenti la qualità della vita non era modificata.

È verosimile che la ridotta durata del training possa giustificare l'assenza di effetti sul profilo di rischio cardiovascolare e sull'adiposità. A conferma di ciò, se l'intervento è posto in essere prima di iniziare il trattamento anti-androgeno<sup>35</sup> i risultati sono più consistenti. Un trattamento bisettimanale di 60 minuti di esercizio aerobico e di resistenza al 70-85% della frequenza massima stimata e della durata di 3 mesi, oltre ai già citati effetti positivi impedisce l'aumento della massa grassa e riduce il colesterolo, migliorando il rapporto HDL/colesterolo. Inoltre era ridotto il declino della funzione sessuale e miglioravano lo stress psicologico e la funzione sociale. Instaurare un programma di training contestualmente alla terapia di deprivazione androgenica riduce significativamente la tossicità del trattamento e può minimizzare le conseguenze negative dell'ipogonadismo.

Sono in corso studi<sup>36</sup> per valutare l'impatto di un programma di training di endurance di sei mesi oltre che sugli usuali parametri correlati all'esercizio, anche sulla funzione immunitaria valutata tramite il dosaggio delle citochine, degli ormoni, dei linfociti T, B e NK, dello stress ossidativo.

Relativamente alla prevenzione del danno da antraciline, la maggioranza degli studi è stata condotta su modelli animali, spesso murini, valutando il ruolo protettivo dell'esercizio prima, durante e dopo la chemioterapia, quando cioè la disfunzione cardiaca si fosse già instaurata. Sono spesso brillanti sperimentazioni, che generano ipotesi fisiopatologiche interessanti, ma che non possono essere applicate *tout court* all'uomo, specie per quanto riguarda le ripercussioni cliniche in termini di mortalità, morbilità e ricorrenza della neoplasia. Saranno affrontate in dettaglio nel paragrafo seguente.

Esiste una sola analisi retrospettiva condotta su soli 90 soggetti del-

Eventi	UC		<90 min/settimana		≥90 min/settimana	
	N.	%	N.	%	N.	%
Mortalità e ospedalizzazione / tutte le cause	27	67	17	84	16	66
Mortalità e ospedalizzazione / cause cardiovascolari	16	41	16	83	13	54
Mortalità e ospedalizzazione / tutte le cause; visite in pronto soccorso, o visite cliniche urgenti scompenso cardiaco	35	95	18	100	19	91
Mortalità / tutte le cause	4	11	4	19	1	4
Mortalità / cause cardiovascolari	1	3	2	11	1	4

**TABELLA 22.** Eventi clinici in funzione dell'aderenza al trattamento nello studio HF-ACTION (Rif. 37).

lo studio HF-ACTION per valutare l'efficacia del training aerobico nei pazienti con cancro e scompenso cardiaco stabile<sup>37</sup>. Il trattamento, che consisteva in tre sessioni a settimana della durata di 25-45 minuti al 60-70% della frequenza cardiaca di riserva per 12 settimane, seguito da un trattamento domiciliare per ulteriori 4-12 mesi, si associava, addirittura, a un maggior rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare (HR 1.94). Inoltre, non induceva a un aumento della  $VO_{2picco}$  o a un miglioramento della qualità della vita alla *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.

È verosimile che la bassa aderenza al trattamento possa aver condizionato i risultati negativi, già nella fase supervisionata del training (solo 53%). A conferma di ciò, in un'analisi *post hoc* la mortalità e l'ospedalizzazione nei soggetti aderenti (>90 minuti di esercizio a settimana) era del 66%, contro l'84% dei non aderenti; a ciò corrisponde una mortalità tutte le cause del 4% versus 19.3% (**TABELLA 22**).

### 6A.5 Modulazioni del danno da chemioterapia da parte dell'esercizio

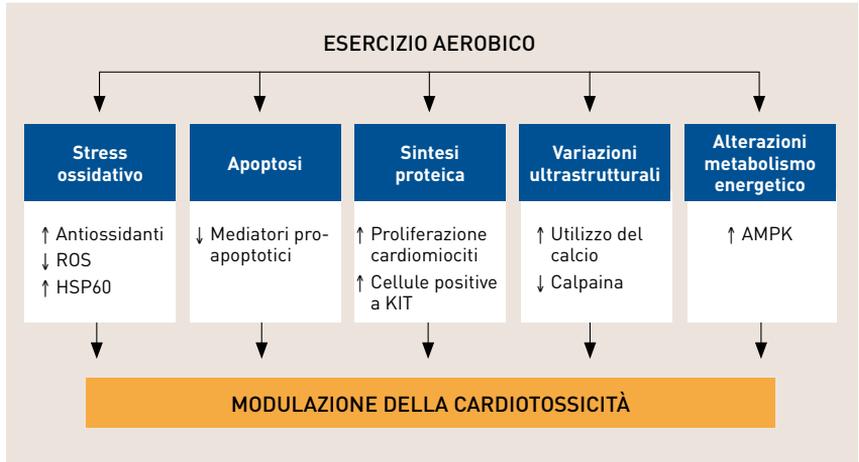
Le antracicline e le terapie citotossiche mirate possono indurre effetti negativi a livello cardiovascolare, come l'ipertensione arteriosa e la disfunzione ventricolare, sino allo scompenso cardiaco sintomatico. L'esercizio aerobico ha dimostrato la capacità di modulare il danno da chemioterapia.

#### Prevenzione del danno da antracicline

Relativamente alle antracicline, il meccanismo principale alla base della sofferenza cardiovascolare è rappresentato dalla generazione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), da cui derivano l'accelerazione della apoptosi, la soppressione della sintesi dei miofilamenti, alterazioni ultrastrutturali e del metabolismo energetico dei miotici<sup>38</sup>. L'esercizio è stato utilizzato, soprattutto in modelli sperimentali, prima della somministra-

**FIGURA 13**

Modulazione da parte dell'esercizio aerobico del danno da antracicline (Rif. 38).



zione del farmaco, durante, ma anche dopo, come trattamento della disfunzione ventricolare, ormai indotta.

In ratti allenati, rispetto ai sedentari, si osserva una riduzione del rimodellamento indotto dalle antracicline; anche il  $dP/dt_{max}$ , espressione della contrattilità, è più elevato, così come il rilascio ventricolare<sup>39,40</sup>. La produzione di peptide natriuretico atriale e la perossidazione lipidica (marker della produzione di ROS) sono ridotte nei soggetti allenati; inoltre l'esercizio aumenta la disponibilità dei trasportatori di calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico migliorando l'inotropismo, e ha effetti positivi sulla funzione endoteliale e mitocondriale, come dimostrato dall'aumentata espressione delle mitofusine (proteine trans membrana ad attività GTPasica, localizzate sulla membrana mitocondriale, che contribuiscono al mantenimento e al funzionamento del network mitocondriale)<sup>41</sup>. Di tali benefici effetti, solo quello sul peptide natriuretico è stato confermato, ma pubblicato solo come poster<sup>42</sup>, dopo un training di 12 settimane a un carico pari al 60-100% della  $VO_{2picco}$  in donne con tumore della mammella.

Stimolare un parossismo di attività fisica nei ratti dopo la somministrazione di doxorubicina riduce il danno sulla funzione ventricolare, come dimostrato dalla pressione telediastolica, dal  $dP/dt_{max}$  e dalla ridotta perossidazione lipidica. Tali risultati sono conseguenti alla ridotta produzione di ROS<sup>43</sup>. Anche i marcatori di danno apoptotico sono ridotti in animali trattati con antracicline e successivamente allenati<sup>43</sup>.

I dati sperimentali indicano che l'esercizio fisico aumenta la sopravvivenza negli animali trattati con antracicline.

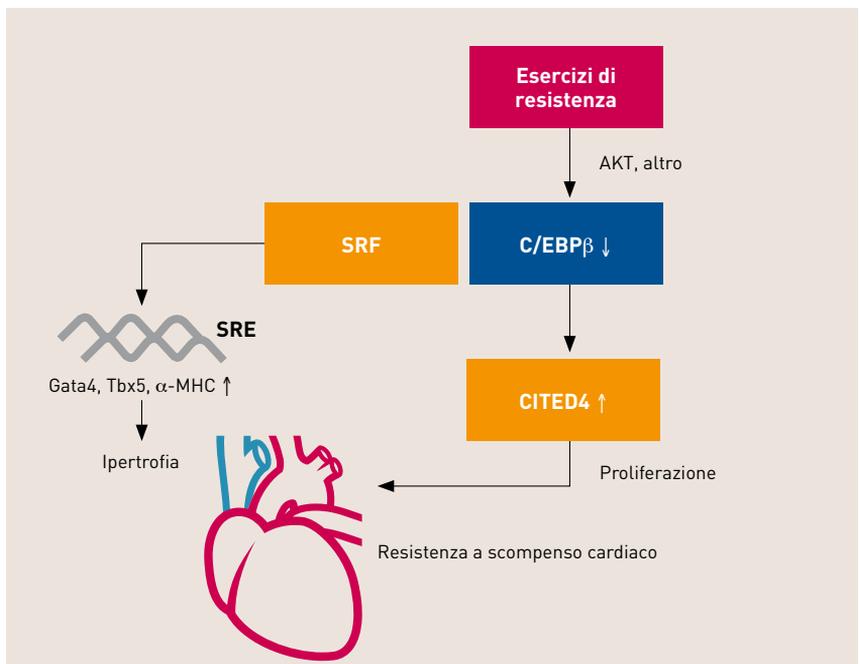
Il principale meccanismo protettivo del training aerobico è mediato dalla protezione dei danni da ROS, sia attraverso una ridotta produzione di anioni superossido, sia tramite una aumentata espressione di enzimi antiossidanti (catalasi, glutatione perossidasi e manganese superossidodismutasi)<sup>45</sup>. Il risultato finale è la prevenzione della denaturazione delle proteine intracellulari e l'accelerazione della loro riparazione. Inoltre l'eserci-

zio non solo previene l'aumento indotto dalla doxorubicina dei mediatori della apoptosi<sup>39</sup>, ma un breve programma di training (21 giorni) riduce di ben cinque volte l'indice apoptotico miocitario di animali allenati<sup>46</sup>.

Oltre alla riduzione della morte cellulare l'esercizio è in grado di aumentare significativamente la proliferazione delle cellule progenitrici cardiache. Il risultato finale è una maggiore densità miocardiocitaria negli animali allenati rispetto ai sedentari.

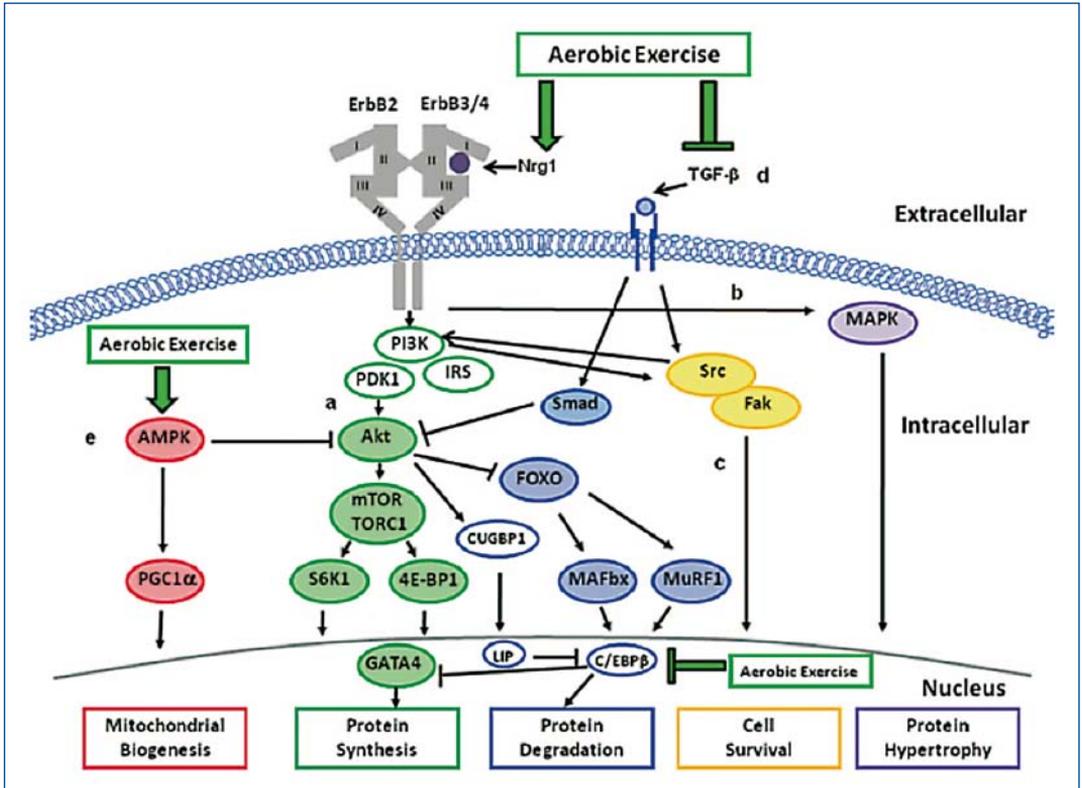
È noto che il cuore di mammiferi adulti ha una limitata capacità proliferativa; è stato dimostrato che l'esercizio determina un aumento del GATA 4 (una proteina coinvolta nelle differenziazioni miocitarie e stimolata dall'attività  $\alpha$ -1 adrenergica), che a sua volta induce una downregulation dei fattori inibitori, e un aumento di quelli coinvolti nella proliferazione e ipertrofia miocardiocitaria<sup>47</sup>.

La protezione indotta dall'esercizio è dovuta anche alla prevenzione del sovraccarico intracellulare di calcio tramite l'ottimizzazione della funzione di rilascio e uptake da parte del reticolo sarcoplasmatico<sup>41</sup>. Inoltre riduce la calpaina, una proteina che favorisce la degradazione delle proteine leganti il calcio almeno nel modello ischemia-riperfusione<sup>48</sup>. Infine, anche se non ancora provato nella protezione del danno da antracicline, il training aumenta l'attività dell'AMP proteinchinasi<sup>49,50</sup> attivata che ha un ruolo cruciale per l'omeostasi energetica del miocardiocita, attraverso l'attivazione delle vie cataboliche per la produzione dell'ATP (come l'ossidazione degli acidi grassi).



**FIGURA 14**

L'esercizio, tramite una riduzione delle CCAAT-enhancer-binding proteins (C/EBPs), favorisce la proliferazione e l'ipertrofia e rende il cuore più resistente alla dilatazione e allo scompenso.



**FIGURA 15.** I complessi meccanismi della cardiotoxicità indotta dalla terapia HER2-inibitoria. Il risultato finale è la depressione della sintesi del GATA4. L'esercizio, tramite l'aumentata sintesi della neuregolina, attiva le vie A-C; aumenta il GATA4, via D e attiva l'AMPK via E (Rif. 52).

### Prevenzione del danno nelle terapie con target molecolare

La classe più importante è rappresentata dagli inibitori dei recettori della tirosin-chinasi. Questi si trovano localizzati nelle membrane cellulari e hanno un ruolo fondamentale, non solo nella regolazione di molti processi cellulari, ma anche nella trasformazione maligna e nella proliferazione del tumore se, per anomalia genetica o mutazione, la loro attività è amplificata<sup>51</sup>. Un'eccessiva espressione del recettore HER2 (noto anche come ErbB2) è presente nel 20% circa dei tumori della mammella, nel 10% degli adenocarcinomi polmonari e nel 5% dei tumori gastrici<sup>52</sup>. L'inibizione del recettore può avvenire a livello della sua porzione extracellulare, da parte delle molecole di più grandi dimensioni, come gli anticorpi monoclonali, oppure nella porzione intracellulare, per le piccole molecole.

La prima documentazione del ruolo cardioprotettivo del recettore ERB2 la si è avuta in un modello sperimentale murino nel quale l'aver indotto la delezione dello stesso si associava allo sviluppo di cardiomi-

patia<sup>53</sup>. Multiple sono le vie metaboliche intercettate dai farmaci con target molecolare su ErbB2 a livello del miocardiocita; essi sono in grado di sopprimere la sintesi dei miofilamenti e contemporaneamente di aumentare la degradazione delle proteine (con ridotta risposta in ipertrofia al sovraccarico), di ridurre l'attività della AMP-chinasi e la sopravvivenza cellulare. Tutte queste vie metaboliche, alla fine, inducono un'aumentata espressione delle CCAAT-enhancer-binding proteins (C/EBPs), una famiglia di fattori di trascrizione coinvolti in senso inibitorio nella proliferazione cellulare tramite il blocco della sintesi del GATA4 (**FIGURA 15**). In termini clinici, tutto ciò si traduce nella compromissione della frazione di eiezione, sino allo scompenso cardiaco.

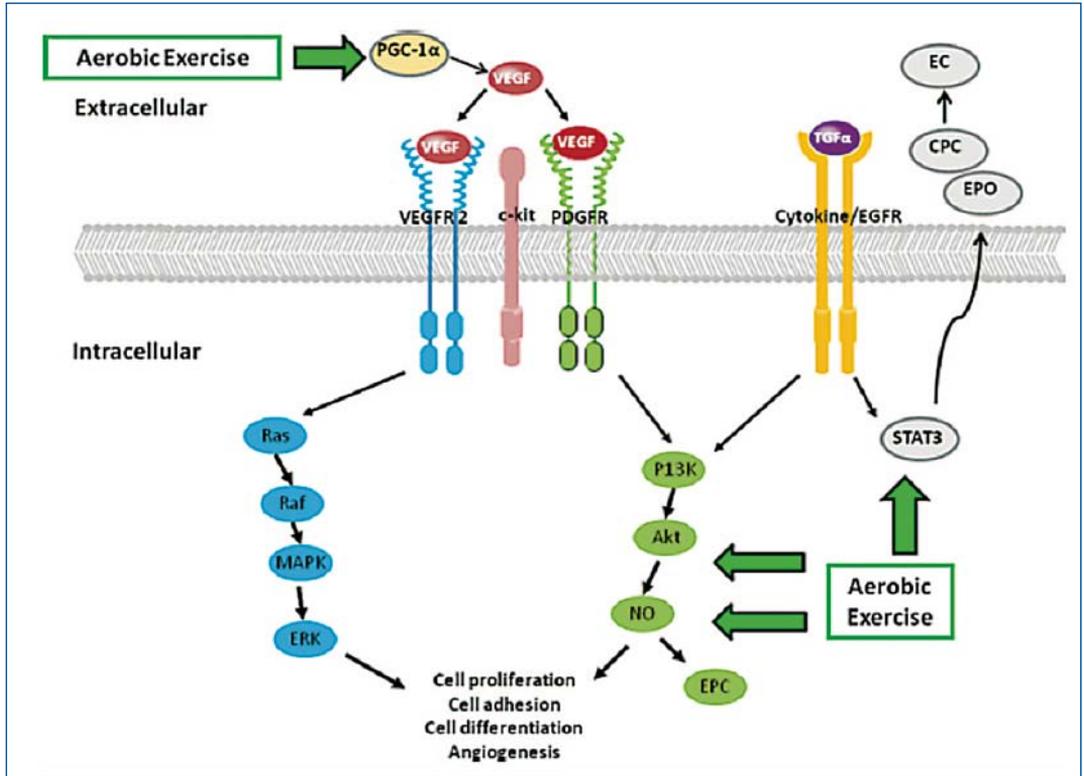
Nel ratto<sup>54</sup> allenato si osserva un aumento dell'espressione della neuregolina (Nrg1), proteina endoteliale coinvolta nei meccanismi di crescita e differenziazione cellulare tramite il legame con il recettore Erb (**FIGURA 15**); ne induce una maturazione proteolitica esaltandone l'attività con effetto cardioprotettivo finale. Inoltre, l'esercizio fisico riduce l'angiotensina che, come gli agonisti adrenergici, inibisce invece la neuregolina<sup>55</sup>.

L'attività fisica potenzia la PI3K (Fosfoinositide-3-chinasi) che ha un ruolo fondamentale nell'indurre una risposta ipertrofica. L'innalzamento della sua attività dopo esercizio si associa a un incremento del 20% della sopravvivenza nel ratto affetto da miocardiopatia dilatativa, con riduzione della fibrosi e della dilatazione ventricolare<sup>56</sup>. L'aumento della PI3K, a sua volta, potenzia l'attività della AKT (proteina chinasi B o PKB), una proteina citosolica che attiva vie biochimiche producendo crescita cellulare e resistenza all'apoptosi. L'esercizio potenzia l'AMPK (adenosinmonofosfato-chinasi), che stimola l'ossidazione degli acidi grassi, l'uptake di glucosio e attiva a sua volta la proteina PGC-1 $\alpha$  (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha), che incrementa la funzione mitocondriale.

Infine, l'attività fisica, come già visto per l'effetto protettivo nei confronti delle antracicline<sup>47</sup>, aumenta sia il numero sia la dimensione dei miocardiociti, tramite l'innalzamento dell'attività del GATA4 (per la riduzione dei fattori di trascrizione proteici C/EBP $\beta$  che lo inibiscono), modulando la degradazione delle proteine e innalzando la loro sintesi, con il risultato finale di un'ipertrofia fisiologica.

Per completezza è importante sottolineare che gli studi indicati sono stati effettuati senza utilizzo di farmaci oncologici. Inoltre, esiste un solo studio clinico su donne affette da tumore della mammella trattate con trastuzumab, nelle quali un training di 16 settimane non riduceva la dilatazione ventricolare, verosimilmente per la bassa aderenza al protocollo (solo il 59% $\pm$  32% delle sessioni prescritte)<sup>57</sup>.

Oltre agli effetti diretti sulla sintesi cellulare, l'azione antiangiogenetica è alla base dell'effetto terapeutico dei chemioterapici con target molecolare. La formazione di una nuova rete capillare, fondamentale per la diffusione neoplastica, è regolata dal fattore endoteliale di crescita vascolare endoteliale (VEGF). Tale effetto si associa all'attivazione della



**FIGURA 16.** Meccanismo protettivo dell'esercizio dall'azione anti-angiogenetica e anti proliferativa della chemioterapia a target molecolare (Rif. 52).

via dell'ossido nitrico (NO) e alla mobilitazione di cellule progenitrici di miocardiocita. Il VEGF circolante si lega ai recettori piastrinici e successivamente alle cellule endoteliali; il blocco di tali segnali esercitato dalla chemioterapia si traduce in un blocco della migrazione, proliferazione, crescita e formazione di nuovi vasi<sup>58</sup>.

Tuttavia, tale azione antiangiogenetica comporta effetti negativi a livello cardiaco: la ridotta disponibilità di NO induce vasocostrizione, aumento delle resistenze periferiche e della pressione arteriosa; inoltre riduce la differenziazione del miocardiocita limitando le cellule progenitrici<sup>52</sup>. Topi con deficit genetico del VEGF hanno una densità capillare cardiaca ridotta, sviluppano cardiomiopatia e hanno una limitata capacità di esercizio aerobica<sup>59</sup>.

L'esercizio induce un incremento della trascrizione della proteina PGC-1 $\alpha$ , che a sua volta aumenta l'espressione del VEGF (FIGURA 16). Inoltre Il PGC-1 $\alpha$  a livello del muscolo scheletrico aumenta il numero di mitocondri, di fibre a metabolismo ossidativo (fibre del I tipo a contrazione lenta), aumentando la resistenza alla fatica<sup>60</sup>.

Infine, l'esercizio è in grado di aumentare la produzione e la mobilitazione delle cellule cardiache progenitrici: tramite l'aumento VEGF mediato del NO, la liberazione di Interleuchina-6 e tramite il fattore di trascrizione STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) attivato da citochine e fattori di crescita. Il risultato finale è lo stimolo all'ipertrofia e alla differenziazione cellulare con protezione dal danno da ischemia e farmaci<sup>61</sup>.

### **6A.6 Effetti dell'esercizio sulla qualità della vita e sul benessere psicologico**

I pazienti con neoplasia spesso lamentano un declino della funzione cognitiva e dell'autostima e aumentata incidenza di depressione e ansia, sia per il progredire della malattia e delle limitazioni che da essa derivano, sia come conseguenza della terapia (si pensi ad esempio alla terapia antiandrogena nell'adenocarcinoma prostatico).

È noto altresì, come l'esercizio abbia un effetto protettivo contro il rischio di sviluppare depressione e disturbi d'ansia<sup>62,63</sup> nella popolazione generale e, inoltre, sia un potente strumento per mantenere e migliorare la funzione cognitiva, specie negli anziani. Tale effetto neuroprotettivo si esercita anche contro il morbo di Alzheimer, sebbene i meccanismi fisiopatologici non siano ancora interamente noti. È stato descritto un aumento del volume dell'ippocampo<sup>65</sup> e una maggiore attività del sistema monoaminergico (serotonina, dopamina e norepinefrina)<sup>66</sup> alla base dell'aumento della memoria in soggetti con alti livelli di fitness. Inoltre l'esercizio aumenta le endorfine, i fattori neurotrofici, i corticosteroidi<sup>67</sup> e il testosterone (sia nell'uomo sia nella donna) in grado di ridurre depressione e ansia<sup>68</sup>.

L'esercizio può contribuire a contenere gli effetti negativi della chemioterapia sulla funzione cognitiva. Si ritiene che i danni indotti da radiazioni e chemioterapia a livello delle popolazioni progenitrici neurali responsabili della neurogenesi ippocampale adulta e per il mantenimento dell'integrità della sostanza bianca sottocorticale, siano responsabili del danno cognitivo (deficit di memoria, attenzione e apprendimento) nei soggetti affetti da cancro<sup>69</sup>. In un modello animale di cancro del colon<sup>70</sup>, i danni del trattamento con oxaliplatino e 5-fluorouracile a livello dell'ippocampo, valutati come memoria spaziale e richiamo della paura, erano ridotti nei ratti allenati. Inoltre l'attività fisica, riducendo la fatica e aumentando la forza muscolare e la capacità funzionale, migliora l'autonomia dei pazienti, la qualità della vita e lo stato di benessere sociale.

Pertanto, spesso come effetto ancillare rispetto alla fitness cardiovascolare, il programma di training ha dimostrato effetti positivi sulla qualità della vita. Nel tumore della prostata, specie se trattato con terapia antiandrogena, l'esercizio ha migliorato la funzione sessuale, lo stress psicologico, la funzione sociale, la salute mentale<sup>35</sup> e la qualità della vita<sup>71</sup>. Ugualmente, nei pazienti trattati chirurgicamente per neoplasia polmonare, un training ad alta intensità, oltre a ridurre lo score della dispnea, ha miglio-

rato la qualità della vita<sup>31</sup>. In donne con tumore della mammella l'attività fisica, anche in forma non strutturata come passeggiata<sup>71</sup> o yoga<sup>30</sup>, è in grado di migliorare l'ansia, la depressione<sup>73</sup>, la salute fisica e mentale, l'umore, i disturbi del sonno e la percezione della qualità della vita<sup>74</sup>.

Infine l'esercizio, anche antagonizzando gli effetti negativi a livello cardiovascolare della chemioterapia, può migliorare la qualità della vita aumentando la tollerabilità della chemioterapia. Peraltro nell'HF-ACTION, studio retrospettivo con limiti metodologici, in soggetti con neoplasia e scompenso cardiaco un programma di training non ha migliorato la qualità della vita<sup>37</sup>.

### 6A.7 Potenziali studi futuri

Dati epidemiologici e studi osservazionali di popolazione confermano che l'attività fisica, anche nell'ambito della patologia neoplastica, esercita un ruolo protettivo non solo in termini di incidenza, ma anche di morbilità e mortalità tumore-specifica. La determinazione della  $VO_{2picco}$  o comunque della capacità funzionale è un parametro di fondamentale importanza dopo la diagnosi di cancro. Consente infatti di predire le complicanze perioperatorie, la qualità della vita e la fatica e sta sempre più emergendo come un predittore indipendente di sopravvivenza, almeno per alcune tipologie di neoplasia come quella polmonare. Inoltre permette di valutare la cardio-tossicità, sia in termini di disfunzione ventricolare o franco scompenso cardiaco, sia in termini di profilo di rischio cardiovascolare (pressione arteriosa, profilo lipidico, PCR), indotta dalla terapia con antracicline o dai farmaci a target molecolare.

Studi sperimentali sull'animale hanno consentito di comprendere alcuni meccanismi molecolari attraverso i quali l'esercizio riduce la disfunzione cardiaca da chemioterapici migliorando l'inotropismo e il lu-

Attività fisica moderata ("posso parlare quando la eseguo, ma non posso cantare")	Attività fisica vigorosa ("posso dire solo poche parole senza fermarmi per prendere fiato")
Balli da sala Ciclismo in piano o con pochi dislivelli Canoa Giardinaggio leggero (potatura, rastrellamento) Sport di presa e lancio (baseball, softball, pallavolo) Spinta manuale della sedia a rotelle Uso di pedaliera a mano (ergometro) Camminare speditamente Sport aerobici in acqua Tennis in doppio	Danza aerobica Ciclismo a velocità superiore a 15km/ora Danza veloce Giardinaggio pesante (zappatura, vangatura) Escursionismo montano Salto della corda Arti marziali (karate ecc.) Jogging, running, maratona Sport con molta corsa (basket, hockey, calcio) Nuoto veloce Tennis in singolo

**TABELLA 23.** Esempi di attività fisica moderata ("posso parlare quando la eseguo") e vigorosa ("posso solo dire poche parole") (Rif. 75).

sitropismo: la protezione del danno da ROS, la riduzione della apoptosi, l'aumento della sintesi dei miofilamenti, l'incremento della funzione mitocondriale e della produzione energetica cellulare (tramite l'esaltata attività dell'AMPK), la proliferazione miocardiocitaria che, insieme con la aumentata attività della neuregolina è in grado di promuovere la rigenerazione successiva al danno. Tali meccanismi protettivi possono essere di grande utilità al di fuori dello scenario della cardiotoxicità farmacologica e in grado, insieme alla riduzione dei fattori cardiovascolari di rischio tradizionali (ipertensione, dislipidemia, obesità, riduzione dello stato infiammatorio, miglior profilo glicemico), di spiegare l'impatto positivo sull'outcome del paziente affetto da neoplasia.

Del resto le attuali linee guida raccomandano di evitare l'inattività e di ritornare il prima possibile alla vita normale, stimolando i pazienti a praticare regolare attività aerobica (camminare a passo svelto, andare in bicicletta) e di resistenza (sollevamento pesi). Per ottenere significativi benefici per la salute, il paziente dovrebbe effettuare almeno 150 minuti di attività fisica di moderata intensità a settimana e due sessioni di esercizio di resistenza, di moderata intensità a settimana<sup>75</sup>. Strategie e tecniche operative che consentono di stimolare l'aderenza all'attività fisica possono essere varie: opuscoli all'uopo preparati, attività di gruppi di supporto di pazienti (tipo club coronarici), protocolli supervisionati di training di durata adeguata (12 settimane), counseling telefonico e colloquio motivazionale. Nella **TABELLA 23** sono riportati alcuni esempi di attività fisica moderata e vigorosa.

I presupposti per applicare un trattamento riabilitativo in campo oncologico, specie per alcuni tipi di neoplasia (mammaria, prostatica, polmonare, ematologica) *upstream* e specialmente prima di iniziare terapie potenzialmente cardiotoxiche ci sono. Tuttavia è evidente che studi condotti su animali benché generatori di ipotesi non possono essere applicati *sic et simpliciter* anche agli umani: non sappiamo se i meccanismi del danno sono i medesimi nel modello murino e nell'uomo; i roditori spesso sono giovani e in buon salute, mentre spesso gli umani sono anziani e con comorbidità; l'esercizio usato nel modello sperimentale è banalmente semplice (la ruota su cui corre il topolino) mentre per l'uomo quale protocollo scegliere e per quale durata?

Pertanto sono necessari trial clinici randomizzati multicentrici, adeguatamente dimensionati, per meglio comprendere e definire i benefici dell'attività fisica in oncologia. Andranno investigati l'intensità, la durata, la frequenza del training e il timing ottimale della sua applicazione, rispetto all'esordio della malattia, ma soprattutto l'efficacia in termini di miglioramento della sopravvivenza. Elemento cruciale sarà la verifica della aderenza al programma di training che spesso rappresenta il tallone di Achille dei programmi di training fisico<sup>37</sup>, peraltro anche al di là del setting dei soggetti affetti da neoplasia.

È indubbio che alcuni scenari come quello della prevenzione della cardiotoxicità possano semplificare la ricerca in termini di numerosità del

campione, grazie all'utilizzo di endpoint secondari come il miglioramento dei parametri di funzione cardiovascolare (frazione di eiezione, capacità funzionale,  $VO_{2\text{picco}}$ ) ospedalizzazione e qualità della vita.

È tempo che le associazioni scientifiche di settore, oncologiche, cardio oncologiche e di cardiologia riabilitativa collaborino al fine di raggiungere questo difficile e ambizioso obiettivo, per dimostrare, al di fuori di ogni dubbio, che l'esercizio è una terapia efficace per migliorare la salute e aumentare la longevità dei pazienti con neoplasia.

### 6A.8 La prescrizione dell'esercizio fisico in cardio-oncologia: una sfida per la Cardiologia Riabilitativa

Le linee guida attuali si limitano a generiche indicazioni riguardo all'attività fisica, intesa come terapia farmacologica finalizzata alla prevenzione del danno cardiaco<sup>75</sup>, raccomandando esercizio fisico di moderata intensità per almeno 150 minuti a settimana, comprendendo esercizi di potenziamento per almeno due volte. Integrando tali indicazioni con le esperienze dedotte dagli studi clinici di intervento con trattamento fisico in ambito oncologico e avendo come riferimento la lunga esperienza della cardiologia riabilitativa è possibile fornire alcune indicazioni pratiche, nell'attesa di un documento di consenso al riguardo.

Diversi elementi devono essere considerati per adattare il programma di allenamento al paziente: età, sesso, stratificazione del rischio, comorbidità, terapia farmacologica, condizione muscolo-scheletrica, la capacità di esercizio e il gradimento di tale attività, elemento indispensabile per il rispetto dei programmi di training. Abbiamo infatti visto<sup>37</sup> come la aderenza al programma di training sia un elemento indispensabile per il raggiungimento degli obiettivi prefissati.

Ovviamente per una corretta prescrizione del trattamento è indispensabile la esecuzione di una prova ergospirometrica, ma quando non disponibile potrà essere sufficiente un ECG da sforzo, sia al cicloergometro,

**TABELLA 24**

#### Parametri da valutare durante ECG da sforzo

FC basale e massima

PA basale e massima

Doppio prodotto basale e al carico massimo

Capacità di lavoro massima in Watt e METs

Tempo totale di esercizio

FC, PA e DP a 75 Watt

FC, PA e DP all'inizio dei sintomi

Scala di Borg

sia al tapis roulant. Infatti l'intensità di allenamento è il fattore più importante che influenza la risposta al training.

Il massimo effetto allenante è esercitato da carichi di lavoro subito al di sotto della soglia anaerobica. Un'attività a media intensità e considerata al 60% della  $VO_{2\text{picco}}$ . Nello studio HF-ACTION<sup>37</sup> la frequenza target da raggiungere durante la seduta di training era pari al 60% all'inizio del programma e gradualmente, dopo circa sei sessioni, era portata al 70%. Dato che la disponibilità della prova ergo spirometrica è ridotta, nella pratica clinica viene utilizzata la massima frequenza cardiaca (FC) raggiunta all'ECG da sforzo. Durante l'esercizio fisico dinamico che coinvolge grandi gruppi muscolari esiste infatti una relazione lineare tra FC e consumo di ossigeno.

Il metodo più semplice per calcolare la FC da raggiungere (*THR: Target Heart Rate*) è quello di indicare una FC tra il 50% (pazienti con basso livello di forma fisica) e 85% (alta capacità funzionale) della FC massima raggiunta durante la prova da sforzo. Nella pratica clinica si utilizza l'intervallo 75-85% della FC massimale. Alternativamente si ricorre alla *Formula di Karvonen*<sup>76</sup> ove la THR è così calcolata:

$$THR: (FC \text{ MAX} - FC \text{ RIPOSO}) \times (40\% - 85\%) + FC \text{ A RIPOSO}.$$

Con il secondo metodo la FC solitamente è leggermente più elevata. In caso di terapia con beta-bloccanti, per il fatto che il paziente durante lo sforzo raggiunge FC minori, è preferibile aggiungere alla FC basale il 70-85% della FC di riserva (FC riserva: FC max- FC basale).

Nella **TABELLA 24** sono indicati i parametri da valutare durante l'ECG da sforzo, indispensabili per la prescrizione dell'esercizio fisico.

Il paziente deve considerare l'esercizio come una vera e propria prescrizione farmacologica. Ogni sessione prevede un periodo di riscaldamento (*warm-up*) di 5-10 minuti per consentire l'adattamento graduale all'esercizio, un periodo di allenamento vero e proprio di 35-45 minuti e finisce con una fase di raffreddamento (*cool-down*) di 5-10' per un lento ritorno alle condizioni basali di FC e PA. Sessioni più lunghe di 1 ora non migliorano la  $VO_{2\text{picco}}$ , ma aumentano il rischio di incidenti muscoloscheletrici.

L'"endurance", o training continuo, è il più utilizzato perché consente il massimo aumento della capacità aerobica; di solito vengono scelte attività con componente dinamica come cicloergometro, tapis roulant aerobico o ergometro a braccia. Nei programmi l'attività muscolare isotonica è integrata con esercizi di resistenza (sollevamento pesi). In questo modo è meglio riprodotta l'attività muscolare quotidiana che è sia statica sia dinamica. Recentemente, l'Interval training aerobico ad alta intensità in cui si susseguono esercizio con THR al 90-95% e recupero con l'applicazione del carico per breve periodo (4' esercizio e 3' di riposo) ha dato migliori risultati in termini di capacità aerobica, *reverse remodelling* ventricolare, funzione endoteliale e QOL rispetto al training aerobico continuo, in soggetti con pregresso infarto e frazione di eiezione medio pari a 27%<sup>77</sup>. Tut-

tavia altri studi non hanno confermato appieno questi dati incoraggianti; pertanto l'Interval training, specie ad alta intensità deve essere non un sostituto, ma un complemento del training di endurance aerobico.

Infine i pazienti oncologici sono spesso ostacolati nelle attività quotidiane dalla debolezza muscolo-scheletrica, in particolare a livello degli arti superiori. Il training di resistenza può avere effetti anti-infiammatori, migliorare la resistenza all'insulina, la forza, e contrastare la perdita di massa muscolare, migliorando così la qualità di vita<sup>78</sup>. Usualmente il paziente è invitato ad allenare piccoli gruppi muscolari (a livello della parte superiore e inferiore del corpo) in modo dinamico, evitando la manovra di Valsalva e a bassa o moderata intensità. L'intensità dello sforzo può essere determinata sulla base del sollevamento massimo di un peso in forma corretta e lavorando al massimo al 60% di tale sforzo per 8-15 ripetizioni, 2 volte a settimana.

Mano a mano che il soggetto diventa familiare con l'esercizio, la necessità di una sua misurazione oggettiva si riduce. Tuttavia l'automisurazione del polso a fine esercizio (entro 10-15' dal termine) deve essere insegnata, incoraggiata e controllata dal personale infermieristico. Anche la Scala di Borg dello sforzo percepito è utilizzata nei pazienti con malattie cardiache per valutare l'intensità di un esercizio. Un punteggio di 12-13 su 20 punti della scala di Borg corrisponde a circa il 60% del range in FC, mentre un punteggio di 16 corrisponde all'85%. Questa scala può essere particolarmente utile quando si valutano pazienti con beta-bloccanti o nel caso di pazienti in fibrillazione atriale permanente (TABELLA 25).

**TABELLA 25**

Scala di Borg - Borg's Rate of Perceived Exertion Scale (RPE)	
6	
7	molto, molto leggero
8	
9	molto leggero
10	
11	leggero
12	
13	abbastanza intenso
14	
15	intenso
16	
17	molto intenso
18	
19	molto, molto intenso
20	

La durata del training può variare da un minimo di 12 a un massimo di 40 settimane. Da un'analisi dei protocolli utilizzati in letteratura la durata è stata compresa tra 8 e 24 settimane con cadenza usualmente trisettimanale; pare ragionevole, per ottenere risultati apprezzabili, una durata non inferiore alle 12 settimane. Più il protocollo è breve, più sarà supervisionato, cioè effettuato sotto diretto controllo sanitario; è ragionevole passare a una gestione *home-based* non prima di 8 settimane. In questo caso uno stretto monitoraggio dell'aderenza al protocollo, magari tramite gli strumenti della telemedicina e un controllo periodico da parte dell'infermiere o del fisioterapista pare indispensabile. Un recente protocollo, ancora in studio, prevede una durata di 24 settimane, cinque sedute a settimana (di cui due supervisionate) per sfruttare al massimo l'effetto immunomodulante e anabolizzante del training fisico in soggetti con tumore alla prostata e sottoposti a terapia antiandrogena<sup>36</sup>.

In assenza di complicanze durante le sessioni di training (aritmie, alterazioni del tratto ST e della pressione arteriosa), la FC rappresenta il miglior marker per la progressione del carico di lavoro. Con l'allenamento lo stesso livello di esercizio è eseguito con una FC ridotta, pertanto per raggiungere la stessa THR è necessario aumentare il carico stesso. La FC è il modo più semplice per regolare la progressione del programma; solitamente dopo 2 settimane è utile rivalutare la risposta pressoria e in FC all'esercizio per ricalibrarlo.

Infine, la sicurezza del training è un dato ormai certo (nel post-infarto, post angioplastica e dopo chirurgia cardiaca); 1 evento cardiaco (sincope, aritmia ventricolare maggiore, angina, infarto trasferimento in unità coronarica, arresto cardiaco) ogni 49.565 ore/paziente e 1 arresto cardiaco ogni 1.3 milioni ore/paziente di training fisico<sup>79</sup>. Meno definito è il ruolo del monitoraggio e non è certo il suo impatto nel ridurre il rischio di eventi<sup>79</sup>. Solitamente il monitoraggio viene praticato in tutti i pazienti per le prime 6 sessioni e può essere poi interrotto in assenza di aritmie o instabilità emodinamica. Pare ragionevole considerarlo mandatorio in soggetti ad alto rischio: scompenso cardiaco con NYHA III, recidiva di IMA, pregresso arresto cardiaco, tachicardia ventricolare per un carico <6 METs, angina da sforzo a bassa soglia, riduzione della PA con lo sforzo.

## Bibliografia

- Hoyert DL. 75 years of mortality in the United States, 1935-2010. *NCHS Data Brief*. 2012;1-8.
- Committee CCSsS, Canadian cancer Statistics 2009, Toronto, Canada: Canadian Cancer Society, 2009.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin; a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97:2869-79.
- Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, et al. Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer—a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19:170-181.
- Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppi C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011;13: R64.
- Hasin T, Gerber Y, Weston SA, et al. Heart failure after myocardial infarction is associated with increased risk of cancer. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:265-71.
- Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S, et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21:664-81.
- Leon AS, Franklin BA, Costa F Et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2005; 111:369-76.
- Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62:30-67.
- Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2005; 7:204-213.
- Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer*. 2009; 125:171-180.
- Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Recent Results Cancer Res*. 2011; 188:125-139.
- Lee I, Oguma Y. Physical activity. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd e. New York: Oxford University Press, 2006.
- Leitzmann MF, Koenig C, Abnet CC, et al. Prospective study of physical activity and lung cancer by histologic type in current, former, and never smokers. *Am J Epidemiol*. 2009; 169:542-553.
- Liu Y, Hu F, Li D, et al. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2011; 60:1029-1044.
- Giovannucci EL, Liu Y, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1005-1010.
- Ballard-Barbash R, Friedenreich C, Courneya K, et al. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104:815-840.
- Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2014; 25:1293- 1311.
- George SM, Irwin ML, Smith AW, et al. Postdiagnosis diet quality, the combination of diet quality and recreational physical activity, and prognosis after early-stage breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2011; 22:589-598.
- Myers J, Prakash M, Froelicher V Et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346:793- 801.
- Erikssen G, Liestøl K, Bjørnholt J Et al. Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet* 1998; 352:759 -762.
- Jones LW, Haykowsky M, Peddle CJ et al. Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu-positive breast cancer treated with anthracycline-taxane-containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1026 -1031.
- Herrero F, Balmer J, San Juan AF et al. Is cardiorespiratory fitness related to quality of life in survivors of breast cancer? *J Strength Cond Res* 2006; 20:535-540.
- Brunelli A, Belardinelli R, RefaiMet al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest* 2009; 135:1260 -1267.
- Jone LW, Watson D, Herndon JE et al. Peak oxygen consumption and long term all-cause mortality in non-small cell lung cancer. *Cancer* 2010; 111: 4825-32
- Repka CP1, Peterson BM1, Brown JM et al. Cancer type does not affect exercise-mediated improvements in cardiorespiratory function and fatigue. *Integr Cancer Ther*. 2014 Nov;13(6):473-81.
- Jones LW, Liang Y, Pituskin EN et al. Effect of exercise training on peak oxygen consumption in patients with cancer: a meta-analysis. *Oncologist*. 2011;16(1):112-20.
- Jones LW, Courneya KS, Mackey JR et al. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2530-7.
- Evans ES, Hackney AC, McMurray RG et al. Impact of Acute Intermittent Exercise on Natural Killer Cells in Breast Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther*. 2015 Sep;14(5):436-45.

30. Giallauria F, Gentile M, Chiodini P et al. Exercise training reduces high mobility group box-1 protein levels in women with breast cancer: findings from the DIANA-5 study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2014; 82: 61-67.
31. Kiecolt-Glaser JK, Bennett JM, Andridge R Et al. Yoga's impact on inflammation, mood, and fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1040-9.
32. Edvardsen E, Skjøsberg OH, Holme I et al. High-intensity training following lung cancer surgery: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015 Mar;70(3):244-50.
33. Ketchandji M, Kuo YF, Shahinian VB, et al. Cause of death in older men after the diagnosis of prostate cancer. *J Am Geriatr Soc* 57:24-30,2009.
34. Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF. Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 1;32(4):335-46
35. Cormie P, Galvão DA, Spry N et al. Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: a randomized controlled trial. *BJU Int*. 2015 Feb;115(2):256-66.
36. Zimmer P, Jäger E, Bloch W et al. Influence of a six-month endurance exercise program on the immune function of prostate cancer patients undergoing Antian-drogen- or Chemotherapy: design and rationale of the Prolmmun study. *BMC Cancer*. 2013 Jun 3; 13:272
37. Jones LW, Douglas PS, Khouri MG et al. Safety and efficacy of aerobic training in patients with cancer who have heart failure: an analysis of the HF-ACTION randomized trial. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;32(23):2496-502.
38. Scott JM, Khakoo A, Mackey JR et al. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation*. 2011 Aug 2;124(5):642-50.
39. Chicco AJ, Schneider CM, Hayward R. Exercise training attenuates acute doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006; 47:182-189.
40. Hydock DS, Wonders KY, Schneider CM et al. Voluntary wheel running in rats receiving doxorubicin: effects on running activity and cardiac myosin heavy chain. *Anti-cancer Res*. 2009; 29:4401- 4407
41. Dolinsky VW, Rogan KJ, Sung MM, et al. Both aerobic exercise and resveratrol supplementation attenuate doxorubicin-induced cardiac injury in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013 Jul 15;305(2): E243-53.
42. Jones L, Dolinsky VW, Haykowsky MJ et al. Effects of aerobic training to improve cardiovascular function and prevent cardiac remodeling after cytotoxic therapy in early breast cancer. Poster presented at: 102<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Association of Cancer Research; April 2011; Orlando, FL.
43. Wonders KY, Hydock DS, Schneider CM et al. Acute Exercise Protects Against Doxorubicin Cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther* 2008 vol. 7 no. 3 147-154.
44. Heon S, Bernier M, Servant N et al Dextrazoxane does not protect against doxorubicin induced damage in young rats. *Am J Physiol*. 2003;285:H499-H506.
45. Kavazis AN, Smuder AJ, Min K et al. Short-term exercise training protects against doxorubicin induced cardiac mitochondrial damage independent of HSP72. *Am J Physiol*. 2010;299: H1515-H1524.
46. Werner C, Hanhoun M, Widmann T Et al. Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52: 470-482.
47. Bostrom P, Mann N, Wu J et al C/EBPbeta controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell*. 2010; 143:1072-1083.
48. French JP, Hamilton KL, Quindry JC et al. Exercise-induced protection against myocardial apoptosis and necrosis: MnSOD, calcium-handling proteins, and calpain. *FASEB J*. 2008;22: 2862-2871.
49. oung LH1, Li J, Baron SJ, Russell RR. AMP-activated protein kinase: a key stress signaling pathway in the heart. *Trends Cardiovasc Med*. 2005 Apr;15(3):110-8.
50. Weikel KA, Ruderman NB, Cacicedo JM. Unraveling the actions of AMP-activated protein kinase in metabolic diseases: Systemic to molecular insights. *Metabolism*. 2016 May;65(5):634-45.
51. Kolibaba KS, Druker BJ. Protein tyrosine kinases and cancer. *Biochim Biophys Acta* 1997;1333: F217-248.
52. Scott JM, Lakoski S, Mackey JR et al. The potential role of aerobic exercise to modulate cardiotoxicity of molecularly targeted cancer therapeutics. *Oncologist*. 2013;18(2):221-31.
53. Crone SA, Zhao YY, Fan L, Gu Y et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med*. 2002 May;8(5):459-65.
54. Lebrasseur NK, Coté GM, Miller TA et al. Regulation of neuregulin/ErbB signaling by contractile activity in skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003 May;284(5):C1149-55.
55. Lemmens K, Segers VF, Demolder M Et al. Role of neuregulin-1/ErbB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk. *J BiolChem* 2006; 281:19469 -19477.
56. McMullen JR, Amirahmadi F, Woodcock EA et al. Protective effects of exercise and phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) signaling in dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jan 9;104(2):612-7.
57. Haykowsky MJ, MackeyJR, ThompsonRBet al. Adjuvant trastuzumab induces ventricular remodeling despite aerobic exercise training. *Clin Cancer Res* 2009; 15:4963-4967.
58. Muñoz-Chápuli R, Quesada AR, Angel Medina M. Angiogenesis and signal transduction in endothelial cells. *Cell Mol Life Sci*. 2004 Sep;611(17):2224-43.
59. Olfert IM, Howlett RA, Tang K Et al. Muscle-specific VEGF deficiency greatly reduces exercise endurance in mice. *J Physiol*. 2009 Apr 15;587(Pt 8):1755-67.
60. Lin J, Wu H, Tarr PT et al. Transcriptional co-activator

- PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature*. 2002 Aug 15;418(6899):797-801.
61. Kunisada K, Negoro S, Tone E et al. Signal transducer and activator of transcription 3 in the heart transduces not only a hypertrophic signal but a protective signal against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:315-319.
  62. Lawlor DA, Hopker SW: The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2001, 322(7289):763-767.
  63. Sui X, Laditka JN, Church TS et al. Prospective study of cardiorespiratory fitness and depressive symptoms in women and men. *J Psychiatr Res* 2009, 43(5):546-552.
  64. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008, 300(9):1027-1037.
  65. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW et al. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus* 2009, 19(10):1030-1039.
  66. Meeusen R, De Meirleir K: Exercise and brain neurotransmission. *Sports Med* 1995, 20(3):160-188.
  67. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR et al. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc* [2011] 86(9):876-84.
  68. Frye CA, Walf AA. Depression-like behavior of aged male and female mice is ameliorated with administration of testosterone or its metabolites. *PhysiolBehav* [2009] 97(2):266-9.
  69. Monje M, Dietrich J. Cognitive side effects of cancer therapy demonstrate a functional role for adult neurogenesis. *Behav Brain Res*. 2012 Feb 14;227(2):376-9
  70. Fardell JE, Vardy J, Shah J et al. Cognitive impairments caused by oxaliplatin and 5-fluorouracil chemotherapy are ameliorated by physical activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Mar;220(1):183-93
  71. Keogh JW, Macleod RD: Body composition, physical fitness, functional performance, quality of life, and fatigue benefits of exercise for prostate cancer patients: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2011, 43(1):96-110.
  72. Galantino M, Cannon N, Hoelker T et al. Potential benefits of walking and yoga on perceived levels of cognitive decline and persistent fatigue in women with breast cancer. *Rehab Oncol* 2007, 25(3):3-16.
  73. Segar ML, Katch VL, Roth RS et al. The effect of aerobic exercise on self-esteem and depressive and anxiety symptoms among breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 1998, 25(1):107-113.
  74. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH et al. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2006, 175(1):34-41.
  75. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62:243-274.
  76. Karvonen J, Vuorimaa T. Heart rate and exercise intensity during sports activities. Practical application. *Sports Med*. 1988 May;5(5):303-11.
  77. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007; 115:3086-94.
  78. Bjarnason-Wehrens B, Mayer-Berger W, Meister ER et al. Recommendations for resistance exercise in cardiac rehabilitation. Recommendations of the German Federation for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004 Aug;11(4):352-61.
  79. Pavy B, Iliou MC, Meurin P et al. Safety of Exercise Training for Cardiac Patients. *Arch Intern Med*. 2006; 166:2329-2334

## 6A.9 Parte infermieristica

L'esercizio fisico ha dimostrato di diminuire i vari effetti collaterali al cancro e al trattamento correlato, indipendentemente dal tipo o stadio del tumore<sup>1,2</sup>. Nel 2012 una revisione Cochrane ha dimostrato effetti positivi significativi sulla salute connessi alla qualità di vita nei pazienti con cancro durante la fase attiva del trattamento<sup>3</sup>. Inoltre, l'esercizio fisico ha effetti positivi, sia durante sia dopo un trattamento, sul dolore, sulla nausea e sulla fatigue. Tuttavia, gli effetti benefici specifici possono variare in funzione dello stadio della malattia, della natura del trattamento medico e dello stile di vita del paziente<sup>4</sup>. I benefici si estendono anche al settore della salute mentale, quale il miglioramento dei sintomi depressivi, in pazienti sopravvissuti al cancro<sup>5</sup>.

Nonostante queste premesse, uno studio condotto da infermieri canadesi ha dimostrato che solo una bassa percentuale dei pazienti sopravvissuti al cancro (22%), è risultata fisicamente attiva (camminare circa un'ora al giorno) e oltre il 18% era obesa. Di conseguenza, nel 2015 un gruppo di infermiere canadesi ha voluto esplorare quali potessero essere le barriere all'attività fisica e quale figura sanitaria potesse essere un "facilitatore" dell'esercizio fisico. È stato ipotizzato che:

- le barriere fossero costituite da dolore, fatica e altri sintomi fisici, come debolezza o nausea, così come mancanza di conoscenza sui programmi esistenti sull'esercizio fisico
- i facilitatori dovessero aver avuto un precedente impegno in programmi di attività fisica

I risultati di questo studio hanno sottolineato l'importanza dell'educazione del paziente all'esercizio fisico e la riduzione delle barriere legate ai sintomi fisici all'inizio del trattamento<sup>6</sup>. Molti operatori sanitari (ad esempio fisioterapisti e infermieri) possono sollecitare i pazienti a fare attività fisica e fornire indicazioni su questo argomento, tuttavia sono attualmente sottoutilizzati durante il processo di riabilitazione<sup>7</sup>.

Gli infermieri di oncologia potrebbero chiedere ai loro pazienti la quantità, il tipo e la frequenza di esercizio fisico che praticano. Successivamente potrebbero informarli sui vantaggi specifici e formulare raccomandazioni per i cambiamenti del loro stile di vita; le attività dovrebbero essere svolte almeno ogni due giorni per una durata approssimativa di 30 minuti (Haskell 2001). Esempio di tali esercizi comprendono passeggiate, jogging e nuoto. In pratica, la prescrizione di esercizio fisico dovrebbe concentrarsi prevalentemente sulla necessità di garantire il rispetto di una vita normale. Per fare questo i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a partecipare a qualsiasi attività dalla quale traggono beneficio in modo tale che l'esercizio fisico sia vissuto come divertimento piuttosto che un obbligo.

Prescrivere a individui sedentari 30-60 minuti di attività aerobica non è realistico e il tasso di abbandono sarà alto. Invece, tempi di attività possono essere realizzati attraverso brevi periodi di esercizio (10 minuti di durata). In alternativa, i tempi di esercizio ottimale dovrebbero essere raggiunti lentamente: ad esempio, iniziare l'esercizio per 10 minuti o meno e quando il paziente se la sente, aumentare la durata dell'esercizio per 11 minuti, poi 12 e così via fino a che i tempi consigliati siano raggiunti.

L'attività fisica in acqua è un'eccellente opzione che fornisce un allenamento cardiovascolare pur sostenendo il peso del corpo. Tuttavia, è essenziale ricordare che tutti i pazienti sono differenti: ognuno di loro ha diverse esigenze ambientali, diverse caratteristiche fisiche e cliniche e ognuno di questi fattori deve essere considerato<sup>8</sup>.

Nel 2014 un'infermiera del Rhode Island College, prendendo come riferimento la Teoria dell'autocura di Dorothea Orem, ha sviluppato un programma di esercizio fisico condotto da personale infermieristico, per combattere la fatigue cancro-correlata, che altrimenti limitava le attività

quotidiane e implementava la sedentarietà. Ha sviluppato, assieme a un tecnico della riabilitazione, una brochure con la descrizione di interventi che le infermiere consegnavano ai pazienti fornendo istruzioni. Successivamente, gli infermieri di oncologia verificavano il livello di comprensione. Le attività fisiche sono state descritte in un linguaggio comprensibile anche alle persone con problemi di alfabetizzazione. Questi esercizi consentono al sistema muscolo-scheletrico di rimanere tonico e flessibile durante i periodi di estrema stanchezza, quando le attività possono essere gravemente ridotte. L'attività fisica, per un paziente oncologico, non dovrebbe essere percepita come facoltativa, ma come una parte vitale della sua giornata. L'assistenza sanitaria e i professionisti devono essere informati circa il valore dell'esercizio fisico, non solo per la gestione della fatigue cancro correlata, ma anche come una parte salutare e raccomandabile per ogni persona<sup>9</sup>.

Gli infermieri possono assumere un ruolo di leadership nell'identificare i bisogni dei pazienti, elaborare un piano assistenziale e fornire indicazioni che implementino il loro stato di salute e benessere futuro. Questo può essere realizzato in combinazione con altri membri del team interdisciplinare per fornire il miglior supporto possibile.

Il ruolo di esercizio di promozione alla salute è ben descritto anche nel nostro Codice Deontologico all'Articolo 6: "L'infermiere riconosce la salute come bene fondamentale della persona e interesse della collettività e si impegna a tutelarla con attività di prevenzione, cura, riabilitazione e palliazione" e all'Articolo 19: "L'infermiere promuove stili di vita sani, la diffusione del valore della cultura della salute e della tutela ambientale, anche attraverso l'informazione e l'educazione. A tal fine attiva e sostiene la rete di rapporti tra servizi e operatori"<sup>10</sup>.

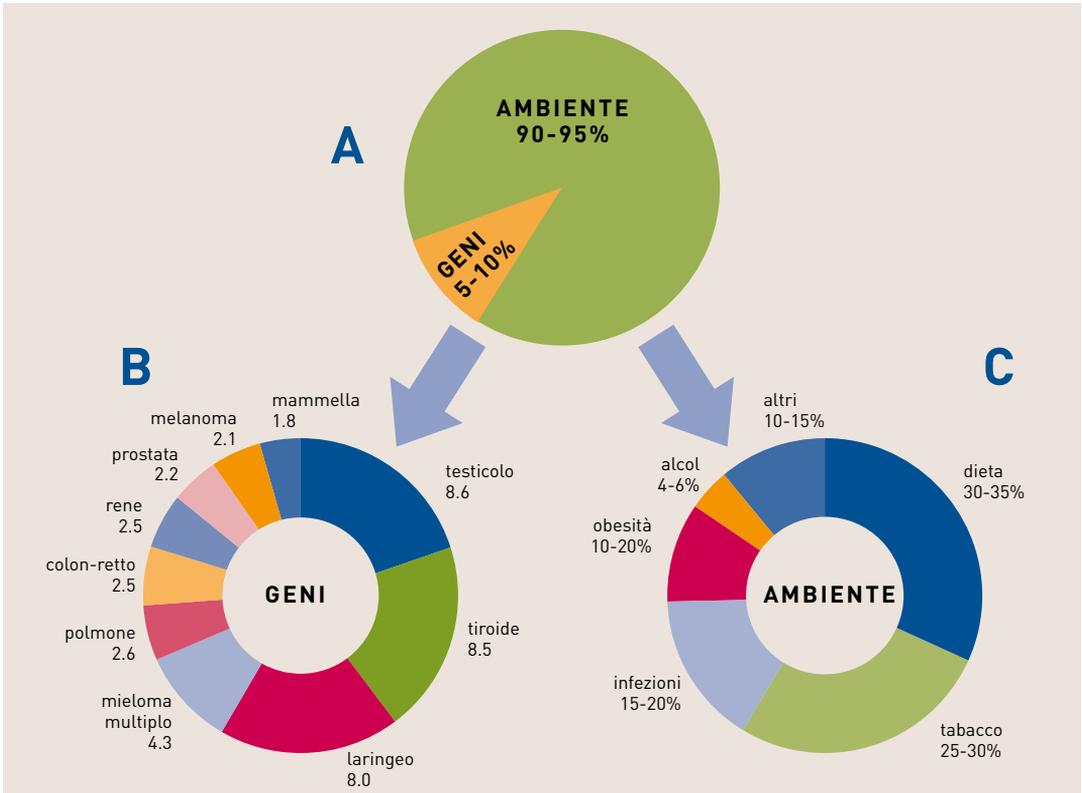
## Bibliografia

1. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. Velthuis, Agasi-Idenburg, Aufdemkampe, & Wittink; *Clinical Oncology* 2010 Apr;22(3):208-21
2. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. Knols R1, Aaronson NK, Uebelhart D, Fransen J, Aufdemkampe G.; *Clinical Oncology* 2005 Jun 1;23(16):3830-42.
3. Are Exercise Programs Effective for Improving Health-Related Quality of Life Among Cancer Survivors? A Systematic Review and Meta-Analysis. Shiraz I. Mishra *Oncology Nurse Forum* 2014, 41(6), E326-E342
4. Knols, R., Aaronson, N.K., Uebelhart, D., Fransen, J., & Aufdemkampe, G. (2005). Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: A systematic review of randomized and controlled clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 3830-3842
5. Exercise effects on depressive symptoms in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Craft LL, Vaniterson EH, Helenowski IB, Rademaker AW, Courneya KS. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2012 Jan 21 (1): 3-19
6. Physical activity and obesity in Canadian cancer survivors: population-based estimates from the 2005 Canadian Community Health Survey. Courneya KS1, Katzmarzyk PT, Bacon E. *Cancer* 2008 June 112 (11): 2475-82
7. Clinician's Commentary on Singh et al. Oren Cheifetz *Physiother Can.* 2013 Spring; 65(2): 192-193
8. Understanding the role of exercise in health promotion. Ian Rollo; *Nursing time* 14 September 2004
9. A Nurse-Driven, Exercise-Based Intervention for Patients with Cancer-Related Fatigue when Severe Fatigue Interferes with Daily Activity Nancy B. Opaluch-Bushy. *Digital Commons*, 2014
10. Codice Deontologico dell'infermiere, 2009

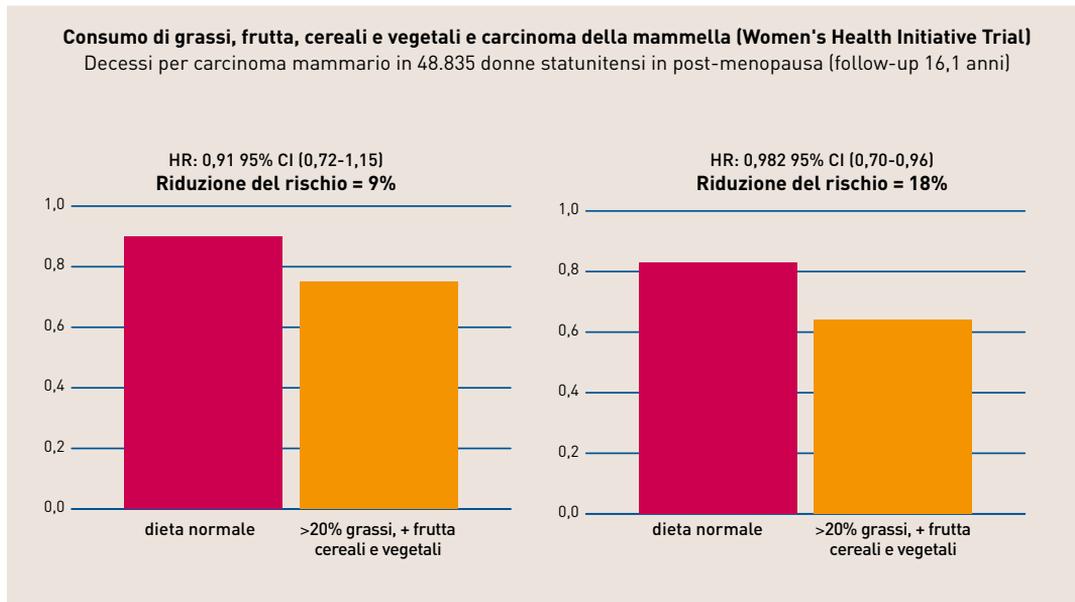
## B. Alimentazione, dieta e cancro

### 6B.1 Introduzione

I fattori ambientali sono importanti fattori di rischio nello sviluppo dei tumori. Fin dal pionieristico studio di Doll e Peto<sup>1</sup> pubblicato all'inizio degli anni Ottanta, le abitudini alimentari e l'obesità risultarono essere tra i più frequenti e rilevanti fattori di rischio per lo sviluppo di neoplasie<sup>1,2,3,4,5</sup> (FIGURA 17). È anche noto, fin dagli anni 50, che lo stile alimentare e l'obesità sono anche potenti fattori di rischio cardiovascolare perché si associano all'ipertensione arteriosa, al diabete mellito, alla cardiopatia ischemica, all'ictus e allo scompenso cardiaco. Che un determinato stile di vita rappresenti un fattore di rischio condiviso di mortalità per cancro



**FIGURA 17.** Il ruolo dei fattori genetici e ambientali nello sviluppo del cancro. **A** - Il contributo di fattori genetici e ambientali nei confronti del rischio di sviluppare il cancro è rispettivamente del 5-10% e del 90-95%. **B** - Rapporti di rischio familiare per alcuni tipi di tumore definito come il rischio, per un consanguineo di primo grado (genitori + fratelli + figli) di un individuo affetto da quel tipo di neoplasia, di sviluppare lo stesso tipo di cancro rispetto alla prevalenza di quel tipo di tumore nella popolazione generale. **C** - Contributo percentuale di ogni fattore ambientale. Le percentuali indicano la frazione delle morti per tumore attribuibile a ogni specifico fattore di rischio ambientale.



**FIGURA 18.** Women's Health Initiative intervention Study e mortalità cancro della mammella correlate (a sn) e mortalità da tutte le cause (a dx).

e malattie cardiovascolari è avvalorato dal “Nurses’ Health Study”, studio prospettico statunitense iniziato nel 1976 e finalizzato all’identificazione dei fattori di rischio delle principali malattie croniche nelle donne (The nurses’ health study: <http://www.nurseshealthstudy.org> consultato il 9 Luglio 2017). In tale studio, nella coorte di 121.700 donne con età compresa tra 33 e 55 anni, il rischio di morte per tumore o per malattia cardiovascolare aumentava progressivamente al sommarsi nel singolo individuo dei singoli fattori: sedentarietà, sovrappeso, fumo di sigaretta, abuso di alcol e un regime alimentare ricco di grassi animali, carne rossa lavorata e povero di vegetali, frutta e cereali integrali<sup>6</sup>. L’importanza della dieta in campo oncologico è comprovata dal fatto che una dieta povera di grassi saturi e ricca di frutta, vegetali e cereali integrali, come recentemente documentato nel Women’s Health Initiative intervention Study: (<https://www.whi.org>), è in grado di ridurre la mortalità del 18% nelle donne in post menopausa con cancro al seno<sup>7</sup> e corrobora l’importanza della dieta di stile mediterraneo nella prevenzione delle malattie cardiovascolari<sup>8</sup> (**FIGURA 18**). Alla luce di tali evidenze epidemiologiche, come già raccomandato fin dal 2004 dalle maggiori Società Scientifiche (American Heart Association, American Diabetes Association, American Cancer Society)<sup>9</sup>, stabilire un piano d’intervento multidisciplinare, finalizzato al raggiungimento di un corretto stile di vita e una sana alimentazione, rappresenta un obiettivo di primo piano anche in campo cardioncologico.



**FIGURA 19.** Stima del rapporto di rischio in base all'indice di massa corporea per la mortalità da tumore o malattie cardiovascolari nei soggetti sani che non hanno mai fumato. I partecipanti erano considerati sani perché non presentavano cardiopatia o malattia oncologica alla valutazione basale eseguita all'arruolamento nello studio e i rapporti di rischio sono stati considerati in base alla durata dello stesso e corretti per livello d'istruzione, sesso, consumo giornaliero di alcol, stato sociale, e attività fisica (modificato da 15).

## 6B.2 Obesità, cancro e malattie cardiovascolari (vedi anche Cardio-Oncologia 2015)

Secondo stime epidemiologiche, circa il 20% dei tumori è correlato all'eccesso di peso<sup>1-5,10,11</sup>. Dall'esame dei dati provenienti dalle metanalisi l'associazione tra obesità e tumori è convincente per l'adenocarcinoma dell'esofago, pancreas, fegato, colon-retto, mammella in post-menopausa, endometrio e il carcinoma renale<sup>11,12</sup>, ma probabilmente è coinvolto anche in altri tipi di tumore<sup>13,14</sup>. Il rischio di morte per tumore o cardiopatia, in uno studio che ha coinvolto 1.400.000 soggetti caucasici non fumatori, aumenta esponenzialmente all'aumentare del peso corporeo<sup>15</sup>. Nel caso specifico dei tumori, rispetto ai soggetti normopeso, la probabilità aumenta del 12% negli individui in sovrappeso e del 70% nel caso di obesità di III grado (secondo la Classificazione OMS); lo stesso si verifica per le cardiopatie (**FIGURA 19**) con andamento ancora più accentuato a causa delle profonde modificazioni che l'obesità impone al sistema cardiovascolare<sup>16</sup>. Sebbene si associ ad altri fattori di rischio CV tradizionali (fumo, diabete, sedentarietà etc.), l'obesità determina un aumento delle richieste metaboliche e conseguentemente della portata cardiaca a cui si aggiun-

ge una ridotta resistenza vascolare periferica e possibilmente un aumento del post-carico per l'ipoventilazione spesso attribuibile all'apnea. Per compensare l'aumento della portata cardiaca nell'obesità, il volume della gittata sistolica deve aumentare con conseguente aumento della pressione di riempimento ventricolare sinistro, e determinando quindi un sovraccarico di volume. Sebbene i primi studi suggerissero che questo stato di sovraccarico portasse a una ipertrofia eccentrica, sappiamo oggi che i soggetti più obesi hanno un certo grado di geometria ventricolare sinistra concentrica, anche in assenza di ipertensione<sup>16</sup>. A parte ciò, l'obesità con accumulo del grasso viscerale (intra-addominale) si associa ad altri potenti fattori di rischio per cardiopatia come la presenza di dislipidemia aterogena, resistenza insulinica e a stato pro-infiammatorio cronico e pro-trombotico<sup>17,18</sup>.

Anche la relazione tra obesità e cancro è complessa e mediata da molteplici fattori. Il tessuto adiposo condiziona il livello ematico degli ormoni sessuali (testosterone e estrogeni), dell'insulina e dei fattori di crescita a essa correlati (IGF = Insulin growth factor), produce sostanze (le adipokine) ad azione paracrina e ormonale quali la Leptina, l'angiotensinogeno, la Resistina<sup>19,20</sup>. Lo stato infiammatorio cronico e lo stress ossidativo attraverso la produzione di citochine e gli ormoni pro-infiammatori quali l'interleuchina-6, il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  promuovono la riproduzione delle cellule mutate/danneggiate dagli agenti cancerogeni e influenzano pertanto la possibilità di sviluppo di neoplasie.

### 6B.3 Alimentazione e Cardio-oncologia

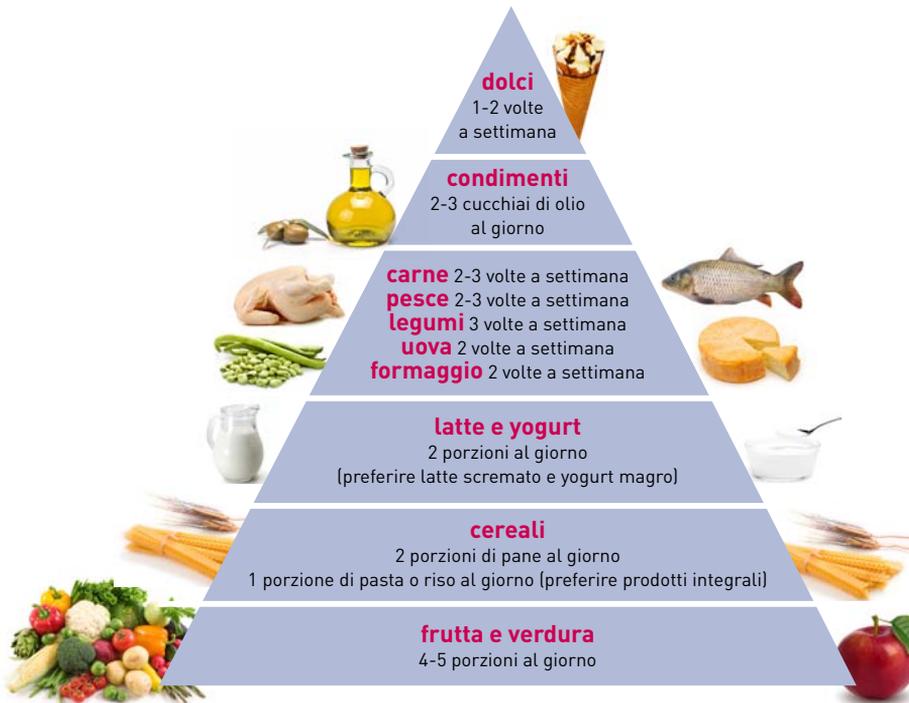
La forza della relazione tra alimentazione e cancro varia in funzione al tipo di tumore e può essere dovuta a differenti meccanismi, non ultimo l'esposizione ad agenti infettivi o a sostanze tossiche derivanti dalla contaminazione ambientale e dalla stessa preparazione del cibo. Per una trattazione esauriente e autorevole su alimentazione e prevenzione dei tumori si rimanda a specifiche pubblicazioni<sup>10,21,22</sup>. Dal punto di vista della Cardio-oncologia è bene qui ricordare che lo stile alimentare sembra andare oltre la semplice restrizione calorica finalizzata al controllo del peso corporeo e intensifica l'importanza, nota ormai da molti anni in campo di prevenzione cardiovascolare, sui benefici della dieta mediterranea raccomandata dall'Istituto Superiore di Sanità<sup>23</sup> (**FIGURA 20** e **TABELLA 26**) e considerata dal 2013 patrimonio immateriale dell'Umanità dall'UNESCO<sup>24</sup>.

Da una metanalisi condotta su 56 studi prospettici osservazionali condotta da L. Schwingshackl e G. Hoffmann<sup>25</sup> con un campione totale di quasi 2 milioni di persone (1.784.404 soggetti), un'elevata aderenza a uno stile dietetico di tipo mediterraneo si associava a una significativa riduzione della mortalità totale per cancro (RR: 0.87, 95% CI 0.81-0.93,  $I^2 = 84\%$ ), dei tumori del colon-retto (RR: 0.83, 95% CI 0.76-0.89,  $I^2 = 56\%$ ), della mammella (RR: 0.93, 95% CI 0.87-0.99,  $I^2 = 15\%$ ), dello stomaco (RR: 0.73, 95% CI 0.55-0.97,  $I^2 = 66\%$ ), prostata (RR: 0.96, 95% CI 0.92-1.00,  $I^2$

= 0%), fegato (RR: 0.58, 95% CI 0.46-0.73, I2 = 0%), della testa-collo (RR: 0.40, 95% CI 0.24-0.66, I2 = 90%), pancreas (RR: 0.48, 95% CI 0.35-0.66), e vie respiratorie (RR: 0.10, 95% CI 0.01-0.70).

L'alimentazione di tipo mediterraneo originale degli anni '60 del secolo scorso, tipica delle aree del bacino del Mediterraneo (soprattutto Grecia, Creta e Italia meridionale) ha subito per effetto dell'evoluzione della società e dell'industrializzazione sostanziali modifiche nel corso dei decenni. Tali variazioni interessano l'apporto sodico (l'aggiunta di sale nei cibi già durante la lavorazione oltre all'uso domestico), l'apporto calorico (l'utilizzo di farine raffinate anziché integrali), il consumo di alcol (modifiche del comportamento sociale su tipo e quantità di bevande alcoliche) e hanno aperto la strada a potenziali criticità (sovrappeso/obesità, preipertensione/ipertensione) che vanno tenute in debita considerazione per un uso corretto del concetto di dieta mediterranea a scopo preventivo<sup>26</sup>.

Da un punto di vista operativo, il concetto di "modello" di dieta mediterranea si è sempre basato sulla frequenza d'uso delle categorie di alimenti benefici (verdure, frutta e noci/nocciole, legumi, cereali integrali, pesce, e alimenti con un elevato rapporto di acidi grassi monoinsaturi/acidi grassi saturi come l'olio extra-vergine di oliva) e alimenti dannosi (carne e prodotti a base di carne lavorata, compresi il pollame e i prodotti lattiero-caseari a eccezione dei formaggi a basso contenuto di grasso); è



**FIGURA 20.** Piramide alimentare di stile mediterraneo raccomandato dall'Istituto superiore di Sanità per il progetto Cuore (<http://www.cuore.iss.it/prevenzione/alimentazione.asp>) (modificata).

**Aumentare il consumo di frutta fresca, verdure e ortaggi** di tutti i tipi, privi di grassi e ricchi di vitamine, minerali e fibre.

**Aumentare il consumo di legumi**, come fagioli, piselli, ceci, fave e lenticchie. I legumi rappresentano una fonte preziosa di proteine e sono privi di grasso: per questo possono sostituire la carne.

**Aumentare il consumo di pesce**. L'effetto protettivo è dovuto al tipo di grassi contenuti nel pesce (omega-3) che riducono il rischio di malattie cardiovascolari. Mangiare pesce due o tre volte alla settimana.

**Privilegiare gli oli vegetali**, in particolare l'olio extra-vergine di oliva e gli oli di semi (di mais, di girasole), limitando il consumo di grassi di origine animale come il burro, il lardo, lo strutto e la panna, che contengono elevate quantità di grassi saturi. Ricordare che gli oli hanno un alto valore energetico.

**Privilegiare le carni magre**, come pollo e tacchino (senza pelle), vitello e coniglio, limitando il consumo di carni rosse e grasse, come maiale, oca, anatra. È buona norma eliminare il grasso visibile e non raccogliere il grasso di cottura. È preferibile la cottura alla griglia, alla piastra o al vapore, limitando tutti i piatti che necessitano di salse ricche di grassi. Non consumare carne tutti i giorni.

**Limitare il consumo di insaccati**, come salsicce, wurstel, salame, mortadella. Preferire i salumi magri, come prosciutto crudo, speck, bresaola, ricordando comunque che possiedono un alto contenuto di sale.

**Limitare il consumo di formaggi**, preferire i formaggi freschi a basso contenuto di grassi (come la ricotta di mucca). I formaggi non vanno mangiati alla fine del pasto, ma vanno considerati sostitutivi della carne o del pesce.

**Ridurre il consumo di dolci**, perché questi alimenti sono ricchi di grassi e zuccheri. Preferire i dolci fatti in casa, purché preparati con grassi vegetali e in quantità moderate. Limitare il consumo di dolci di produzione industriale.

**Privilegiare gli alimenti ricchi di amido**, come pane, pasta, patate, polenta, cercando di utilizzare prodotti integrali ricchi di fibre. Questi alimenti hanno un alto valore energetico ma non contengono elevate quantità di grasso. Limitare pasta, pane e riso in caso di sovrappeso o obesità.

**Limitare il consumo di cibi con elevato contenuto di colesterolo**, come le uova, a non più di due volte a settimana. Fanno parte di questa categoria anche le frattaglie (cervello, fegatini, rognone).

**Limitare il consumo di sale**, perché aumenta la pressione arteriosa. Ridurre il sale aggiunto agli alimenti sia durante la cottura che prima del consumo, sostituendolo con spezie e erbe aromatiche. Prestare attenzione al sale contenuto nei cibi confezionati (formaggi, pane, cibi in scatola, insaccati, alimenti conservati sotto sale, sott'olio o in salamoia).

**Limitare l'uso di bevande zuccherate**, preferendo spremute e succhi di frutta non zuccherati.

**Controllare il consumo di bevande alcoliche**: non più di 2-3 bicchieri di vino al giorno per gli uomini e 1-2 per le donne, tenendo conto che una lattina di birra o un bicchierino di liquore possono sostituire un bicchiere di vino. Vino e birra, consumati durante il pasto purché in quantità moderata, possono ridurre il rischio di infarto e ictus. L'alcol aumenta la pressione arteriosa e danneggia il fegato. Pertanto non è indicato in coloro che hanno la pressione elevata. Ricordare che l'alcol interferisce con i farmaci e può provocare effetti indesiderati.

**TABELLA 26**  
Raccomandazioni  
alimentari del  
Progetto Cuore  
dell'Istituto  
Superiore di Sanità.

possibile così realizzare un sistema di punteggio utile per definire l'aderenza alla dieta mediterranea (**TABELLA 27**).

Il modello originario elaborato da Trichopoulou e collaboratori<sup>27</sup> ha dimostrato prospetticamente in una coorte di soggetti che un'elevata aderenza a tale stile alimentare produceva dopo un follow up mediano di 44 mesi una riduzione del 33% del numero di morti per malattia coronarica e del 24% per cancro. Modifiche interessanti del modello di Trichopoulou, utili in campo cardioncologico, sono quelle effettuate da Fung<sup>28</sup> e Whalen<sup>29</sup>.

Fung e collaboratori, rispetto al modello originario di Trichopoulou, hanno separato la frutta rispetto ai semi oleosi (frutta secca: noci/nocciole), considerato nel punteggio solo i cereali integrali, la carne rossa nel gruppo della carne e il consumo giornaliero di 1-15 gr di alcool, escludendo dal modello mediterraneo i prodotti caseari/lattieri e scorporando dal gruppo di vegetali le patate. Le pazienti con maggior aderenza a tale stile di alimentazione mediterranea avevano una minor incidenza di cancro della mammella ER negativi in post menopausa<sup>28</sup> e recentemente un tale stile di dieta ha documentato anche una significativa riduzione della mortalità nelle donne che avevano sviluppato un cancro al seno<sup>7</sup> (**FIGURA 18**). La rilevanza di contenere l'uso delle patate è rinforzata dai risultati relativi a recenti studi di popolazione. Un elevato consumo di patate è stato riscontrato essere associato allo sviluppo di diabete mellito di tipo

Frekuensi assunzione alimenti <sup>1</sup>	Dieta "Paleolitica"	Dieta Mediterranea
Da consumare	Vegetali, frutta, frutta secca Diversità frutta e vegetali <sup>2</sup> Carni magre <sup>3</sup> , Pesce Calcio <sup>4</sup>	Vegetali, frutta, frutta secca Carni magre <sup>3</sup> , pesce Rapporto grassi monoinsaturi/ saturi
Da limitare	Carni rosse o lavorate <sup>5</sup> Sodio Prodotti Caseari / latte Cereali e amidi Prodotti da forno <sup>6</sup> Zucchero Bevande dolcificate Alcol	Carni rosse o lavorate <sup>5</sup> Sodio
Da assumere con moderazione		Prodotti Caseari / latte Cereali e amidi
Altro		Alcol <sup>7</sup> (donne 5-15 gr/die, uomini 10-25 gr/die)

**TABELLA 27.** Costituenti e costruzione dei punteggi della dieta paleolitica e/o mediterranea (modificata da 29)

<sup>1</sup> Gli alimenti vanno conteggiati come porzione/settimana salvo diversa indicazione

<sup>2</sup> Se si consumano più di 3 tipi di frutta o vegetali in un mese

<sup>3</sup> La carne magra include la carne di pollo privo di pelle, tacchino, carne di manzo magra o vitello

<sup>4</sup> Escluso il calcio assunto con il latte e i prodotti caseari

<sup>5</sup> Include la carne di manzo non magra e i prodotti contenenti nitrati

<sup>6</sup> Dolci e pasticceria

<sup>7</sup> Entro i limiti consentiti è da aggiungere al punteggio, se di più va conteggiato come punteggio negativo

<sup>230</sup>, ipertensione arteriosa<sup>31</sup> e del tutto recentemente anche al cancro del colon-retto<sup>32</sup>. Tali dati sono da considerare ancora non definitivi<sup>33,34</sup> ma sono molto importanti perché sottolineano la rilevanza della modalità di cottura dei cibi. La patata, così come gli altri alimenti ricchi di carboidrati/amidi e proteine, se cotti a temperature elevate superiori a 120° (ad esempio con la frittura), possono determinare, mediante la reazione di Maillard, la sintesi di acrilamide, sostanza mutagena e cancerogena<sup>35</sup>. In attesa di dati definitivi pertanto è raccomandabile un loro uso moderato e consumate con metodo di preparazione a basse temperature (ad es. bollite o al vapore) cercando fonti alternative di carboidrati, possibilmente attraverso alimenti ad alto contenuto di fibre come i cereali integrali (pasta, pane, riso) dall'innegabile effetto benefico sulla mortalità e morbilità per malattie cardiovascolari e tumori<sup>30,31,36</sup>.

Whalen e collaboratori<sup>29</sup> hanno modificato il modello originale di dieta mediterranea (**TABELLA 27**) ponendo l'attenzione anche sul contenuto/tipologia di vegetali e carne, quantità di prodotti caseari e cereali e ingestione di alcol, accostandola ad altri modelli di dieta in voga negli ultimi anni quali la dieta paleolitica<sup>37</sup>. Tale dieta parte dal presupposto che la dieta più idonea per la prevenzione delle malattie degenerative croniche (cancro, malattie cardiovascolari e infiammatorie croniche) sia quella meno condizionata dalla industrializzazione e dai processi culturali in genere e che si avvicina di più al regime alimentare per il quale la nostra specie si è evoluta nel corso dell'evoluzione: la cosiddetta dieta paleolitica o dei cacciatori-raccoglitori<sup>37</sup>. Una maggior aderenza a uno stile di dieta mediterraneo o paleolitico si associava, nelle coorti analizzate, a una minor incidenza di adenomi del colon<sup>29,38</sup>, a una riduzione degli indici infiammatori e di stress ossidativo<sup>39</sup> e a una maggior sopravvivenza<sup>40</sup>.

## Bibliografia

1. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J. Natl. Cancer Inst.* 66:1191-308
2. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, Aggarwal BB. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res.* 2008 Sep;25(9):2097-116.
3. Willett WC. Diet and cancer. *Oncologist.*2000;5:393-404.
4. Schottenfeld D, Beebe-Dimmett JL, Buffler PA, Omenn GS. Current perspective on the global and United States cancer burden attributable to lifestyle and environmental risk factors. *Annu Rev Public Health.* 2013;34:97-117.
5. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):87-108.
6. van Dam RM, Li T, Spiegelman D, Franco OH, Hu FB. Combined impact of lifestyle factors on mortality: prospective cohort study in US women. *BMJ.* 2008 Sep 16;337:a1440.
7. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, Thomson CA, Manson JE, Simon MS, Howard BV, Rohan TE, Snetselaar L, Lane D, Barrington W, Vitolins MZ, Womack C, Qi L, Hou L, Thomas F, Prentice RL. Low-Fat Dietary Pattern and Breast Cancer Mortality in the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2017 Jun 27;JCO2016720326.
8. Menotti A, Puddu PE. How the Seven Countries Study contributed to the definition and development of the Mediterranean diet concept: a 50-year journey. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015 Mar;25(3):245-52
9. Eyre H, Kahn R, Robertson RM, Clark NG, Doyle C, Hong Y, Gansler T, Glynn T, Smith RA, Taubert K, Thun MJ; American Cancer Society; American Diabetes Association; American Heart Association. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *Circulation.* 2004 Jun 29;109(25):3244-55.
10. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, Ferlay J, Miranda JJ, Romieu I, Dikshit R, Forman D, Soerjomataram I. Global burden of cancer at-

- tributable to high body-mass index in 2012: a population-based study *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):36-46.
11. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008 Feb 16;371(9612):569-78.
  12. Dobbins M, Decorby K, Choi BC. The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. *ISRN Prev Med.* 2013 Apr 4;2013:680536.
  13. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1625-38.
  14. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet.* 2014 Aug 30;384(9945):755-65.
  15. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010 Dec 2;363(23):2211-9.
  16. Abel E, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev.* 2008 Apr;88(2):389-419.
  17. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:2696-2698.
  18. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93(1):359-404.
  19. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev.* 2015 Jul;95(3):727-48.
  20. Cohen DH, LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. *Endocr Relat Cancer.* 2012 Sep 5;19(5):F27-45.
  21. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007 [consultabile su: [www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second\\_Expert\\_Report.pdf](http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf)]
  22. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous update project report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Breast Cancer. 2017 consultabile su: [wcrf.org/breast-cancer-2017](http://wcrf.org/breast-cancer-2017)
  23. <http://www.cuore.iss.it/prevenzione/alimentazione.asp> (consultato il 31 Luglio 2017)
  24. <http://www.unesco.it/it/PatrimonioImmateriale/Detail/384> (consultato il 31 Luglio 2017)
  25. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med.* 2015 Dec;4(12):1933-47.
  26. Stamler J. Toward a modern Mediterranean diet for the 21st century. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Dec;23(12):1159-62.
  27. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003 Jun 26;348(26):2599-608.
  28. Fung TT, Hu FB, McCullough ML, Newby PK, Willett WC, Holmes MD. Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women. *J Nutr.* 2006 Feb;136(2):466-72.
  29. Whalen KA, McCullough M, Flanders WD, Hartman TJ, Judd S, Bostick RM. Paleolithic and Mediterranean diet pattern scores and risk of incident, sporadic colorectal adenomas. *Am J Epidemiol.* 2014 Dec 1;180(11):1088-97.
  30. Muraki I, Rimm EB, Willett WC, Manson JE, Hu FB, Sun Q. Potato Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: Results From Three Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care.* 2016 Mar;39(3):376-84.
  31. Borgi L, Rimm EB, Willett WC, Forman JP. Potato intake and incidence of hypertension: results from three prospective US cohort studies. *BMJ.* 2016 May 17;353:i2351
  32. Åsli LA, Olsen A, Braaten T, Lund E, Skeie G. Potato Consumption and Risk of Colorectal Cancer in the Norwegian Women and Cancer Cohort. *Nutr Cancer.* 2017 May-Jun;69(4):564-572
  33. Borch D, Juul-Hindsgaul N, Veller M, Astrup A, Jaskolski J, Raben A. Potatoes and risk of obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular disease in apparently healthy adults: a systematic review of clinical intervention and observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2016 Aug;104(2):489-98.
  34. Larsson SC, Wolk A. Potato consumption and risk of cardiovascular disease: 2 prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2016 Nov;104(5):1245-1252.
  35. Haouet N, Pistolesse S, Branciarri R, Ranucci D, Altissimi MS. Study of Acrylamide Level in Food from Vending Machines. *Ital J Food Saf.* 2016 Nov 2;5(4):6147.
  36. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, Tonstad S, Vatten LJ, Riboli E, Norat T. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2016 Jun 14;353:i2716.
  37. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition: a consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med.* 1985;312:283-289.
  38. Fung TT, Hu FB, Wu K, Chiuve SE, Fuchs CS, Giovannucci E. The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* 2010 Dec;92(6):1429-35
  39. Whalen KA, McCullough ML, Flanders WD, Hartman TJ, Judd S, Bostick RM. Paleolithic and Mediterranean Diet Pattern Scores Are Inversely Associated with Biomarkers of Inflammation and Oxidative Balance in Adults. *J Nutr.* 2016 Jun;146(6):1217-26.
  40. Whalen KA, Judd S, McCullough ML, Flanders WD, Hartman TJ, Bostick RM. Paleolithic and Mediterranean Diet Pattern Scores Are Inversely Associated with All-Cause and Cause-Specific Mortality in Adults. *J Nutr.* 2017 Apr;147(4):612-620.



# 7 La gestione del paziente oncologico anziano fragile

Donatella Del Sindaco<sup>1</sup>, Maria Denitza Tinti<sup>2</sup>, Stefano Tolone<sup>2</sup>, Luigi Tarantini<sup>3</sup>,  
Cristina Falci<sup>4</sup>, Giovanni Pulignano<sup>2</sup>

Nei pazienti anziani le malattie cardiovascolari (CV) e le neoplasie rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità. I tumori sono la seconda causa di morte (29% di tutti i decessi), dopo le malattie cardio-circolatorie (37%). Nel sesso maschile, tumori e malattie cardio-circolatorie causano approssimativamente lo stesso numero di decessi (34%) mentre nel sesso femminile il peso delle malattie cardio-circolatorie è più rilevante rispetto ai tumori (40% vs 25%).

L'incidenza del cancro – come quella delle malattie cardiovascolari – è strettamente correlata all'età: secondo stime della International Agency for Research on Cancer, nel 2000, è stato diagnosticato in Europa, – nella classe di età over 65 – il 52% di tutti i tumori maligni; e è tra gli anziani che si registra il maggior numero di morti per tumore (circa il 59%)<sup>1</sup>.

In Italia gli ultrasessantacinquenni sono già oltre il 20% e supereranno il 30% entro i prossimi 2 decenni. Il segmento dei grandi anziani crescerà in modo ancor più marcato, con gli ultraottantenni destinati a raddoppiare.

L'invecchiamento della popolazione ha portato pertanto a un aumento del numero di diagnosi di neoplasie, nel 2009 di circa il 12% tra gli uomini e del 9% nelle donne da ascrivere solo a questo aspetto demografico<sup>2</sup>.

In oncologia, l'età avanzata non è più considerata pregiudizievole di fronte a trattamenti chirurgici o farmacologici<sup>3,4</sup> ma pone una serie di questioni spesso assenti in un individuo più giovane: l'anziano presenta un rischio più elevato per la chirurgia e la chemioterapia, è già affetto da altre patologie croniche, assume farmaci che possono interagire con le cure anticancro, talvolta non è in grado di intendere pienamente o non è autosufficiente. Inoltre, la chemioterapia e le terapie biologiche possono provocare problemi CV in una percentuale anche più alta dell'eventuale recidiva di cancro. Pertanto, è di fondamentale importanza valutare nel paziente anziano se i benefici attesi dal trattamento superino i rischi correlati; la corretta selezione dei pazienti è l'elemento chiave per ottenere un percorso terapeutico oncologico efficace e sicuro. Le scelte dovrebbero essere fatte alla luce della reale aspettativa di vita del paziente e del rischio di sottoporlo a trattamenti dolorosi o futili, della sua capacità di comprendere effettivamente il proprio stato e di comunicare le proprie

1. U.O.C. di Cardiologia  
Nuovo Regina  
Margherita ASL Roma  
1 – Roma

2. Cardiologia 1/UTIC –  
Ospedale San Camillo  
di Roma

3. U.O.C. Cardiologia,  
Dipartimento Medicina  
specialistica - Ospedale  
San Martino ULSS 1  
Dolomiti Belluno

4. U.O. Oncologia  
Medica 2 – Istituto  
Oncologico Veneto di  
Padova

scelte e – non da ultimo – in base ai valori personali e alle proprie aspettative; in alcuni casi una maggiore probabilità di sopravvivenza può essere secondaria alla qualità della vita<sup>5</sup>.

## 7.1 Caratteristiche del paziente anziano

Se il cancro rappresenta quindi una malattia dell'età avanzata, persiste ancora, da parte dei sanitari, la percezione degli anziani come una popolazione uniforme e omogenea, caratterizzata dallo stesso grado di fragilità e da una generale scarsa tolleranza alle terapie, con ridotta aspettativa di beneficio dalle stesse.

Questa errata visione continua a limitare l'adeguatezza della ricerca e l'appropriatezza delle cure. In realtà, la popolazione anziana presenta caratteristiche estremamente difformi e poco omologabili fra pari-età, sia dal punto di vista fisiologico sia da quello socioculturale.

Gran parte dell'incertezza sul trattamento ideale degli anziani deriva dall'impossibilità di ottenere uno standard univoco di misura diretta e di valutazione dell'invecchiamento. Ciò che possiamo valutare, infatti, sono le conseguenze indirette dell'età, come il peggioramento delle funzioni cognitive, la perdita della forza fisica, la disabilità, cui vanno a sommarsi le influenze di fattori genetici e socioculturali.

Pertanto, il riconoscimento della distinzione tra età cronologica, biologica e funzionale insieme agli altri fattori che la accompagnano, come la multimorbilità e il supporto sociale ridotto, è necessario per comprendere le necessità cliniche e psicosociali degli anziani che affrontano patologie croniche come le malattie cardiovascolari e le patologie oncologiche.

La peculiarità del paziente anziano è infatti sintetizzabile in due termini: eterogeneità fenotipica e complessità. In queste due dimensioni convergono gli effetti dell'invecchiamento, della fragilità, della disabilità, della multimorbilità, dello stile di vita e di fattori socio-ambientali e spiegano le profonde differenze biologiche esistenti fra individui anagraficamente coetanei.

### Fragilità, disabilità, multimorbosità

Negli ultimi anni la fragilità, da argomento di interesse prettamente geriatrico, è divenuta un tema emergente anche in cardiologia e in oncologia. La fragilità rappresenta la perdita di riserva funzionale in diversi organi e sistemi; il soggetto fragile, in sintesi, presenta una ridotta risposta agli agenti stressogeni e ha quindi un più alto rischio di prognosi avversa e di sviluppo di disabilità.

La biologia della fragilità vede una serie di alterazioni subcliniche del sistema endocrino, immunologico, ormonale<sup>6</sup>, un'attivazione delle citochine infiammatorie e un aumentato catabolismo che conduce a uno stato di sarcopenia; tali condizioni sono svelate durante situazioni di stress, portando a un circolo vizioso che insieme a inattività fisica e malnutrizione conduce a un declino funzionale ulteriore.

La relazione tra patologie cardiovascolari, fragilità e malattie neoplastiche è estremamente complessa, ma è stata correlata a meccanismi fisiopatologici comuni, come quello dell'infiammazione cronica, cui contribuiscono fattori quali l'obesità, l'insulino-resistenza, lo stress ossidativo; i markers sierici dell'infiammazione sono aumentati sia nei pazienti fragili sia in quelli affetti da patologie cardiovascolari e oncologiche<sup>7,8</sup>. L'infiammazione, nel contesto della fragilità, è implicata nella promozione di uno stato di catabolismo neuroormonale, portando a perdita di massa muscolare e a un peggioramento del metabolismo del muscolo scheletrico, nonché a una riduzione della capacità di riparazione e di risposta allo stress dell'organismo<sup>9</sup>. Pertanto la perdita di massa muscolare è una componente centrale della fragilità<sup>10</sup>.

La fragilità può essere definita in base a diversi criteri. La definizione funzionale ("frailty phenotype"), di Fried descrive la fragilità come risultato della "progressiva inefficienza dei meccanismi di mantenimento dell'omeostasi biologica, che si manifesta con la riduzione della performance psico-funzionale"<sup>11</sup>. A questa si affianca una definizione più "clinica" ("frailty index"), proposta da Rockwood, basata, oltre che su criteri funzionali, anche sull'"accumulo di deficit", in base alla presenza di comorbilità, disabilità, deficit cognitivo e isolamento sociale<sup>12</sup>. In generale si ritiene che la definizione clinica sia più utile per una stratificazione prognostica mentre quella funzionale lo sia per l'identificazione precoce. In ambito oncologico Balducci e Extermann<sup>13</sup> hanno proposto una definizione di fragilità, finalizzata alla costruzione di un algoritmo decisionale, che prevede la presenza di dipendenza in almeno una funzione basale della vita quotidiana, di 3 o più comorbilità, la presenza di una sindrome geriatrica (delirium, demenza, depressione, osteoporosi, incontinenza, cadute, abusi) e un'età >85 anni.

In sintesi, il paziente anziano fragile utilizza tutte le riserve funzionali per la sopravvivenza di base e non possiede riserve supplementari per fronteggiare eventuali situazioni di stress, anche se minimo. I termini di disabilità e comorbilità non coincidono con la definizione di fragilità ma sono dei fattori che la predispongono. L'implicazione pratica è che è necessario non solo identificare i pazienti fragili, ma soprattutto quelli prefragili, in cui è auspicabile che un intervento mirato possa prevenire o rallentare il declino funzionale. Fragilità e disabilità condizionano dunque l'approccio clinico, in modo particolare quando si tratta di scegliere le modalità di follow-up o di porre indicazione a terapie aggressive.

Esistono oltre 20 strumenti o scale per la valutazione della fragilità che fanno principalmente riferimento ai cinque domini che ne definiscono il fenotipo: lentezza, debolezza, ridotta attività fisica, senso di esaurimento e deficit di forza muscolare. La lentezza è misurata con la velocità del cammino, la debolezza con la forza dell'handgrip (usando un dinamometro). Questi domini possono essere considerati singolarmente o combinati in una varietà di scale. La scala di Fried<sup>11</sup>, ad esempio, è uno score che comprende ridotta velocità di marcia, debolezza, bassa attività fisica, senso

di esaurimento e perdita di peso non intenzionale, con >3 su 5 criteri richiesti per una diagnosi di fragilità. Questa è la scala più frequentemente impiegata e ha dimostrato di predire la mortalità e la disabilità in ampie coorti di anziani residenti in comunità e dei pazienti con malattie cardiovascolari; in campo oncologico, tuttavia, ha mostrato estrema variabilità nella sua specificità e sensibilità nei vari trial<sup>14,15</sup>.

Un altro strumento d'identificazione della fragilità, basato su test di performance fisica, è la Short Physical Performance Battery (SPPB), una batteria nata per valutare la funzionalità degli arti inferiori, costituita da 3 sezioni<sup>16</sup>: ridotta velocità di marcia, debolezza nell'alzarsi da una sedia e ridotto equilibrio, a ciascuno dei quali si assegna un punteggio da 0 a 4, laddove un punteggio totale >5 su 12 indica la presenza di fragilità. In alternativa a questi punteggi compositi, la velocità di marcia sui 4-5 metri, e in minor misura la forza dell'handgrip, è stata proposta come singolo indicatore di fragilità<sup>17,18</sup>; in particolare l'handgrip in pazienti anziani affetti da neoplasie ha mostrato un'associazione significativa con la sopravvivenza<sup>19</sup>.

Anche il valore predittivo della velocità di marcia è stato valutato nei pazienti anziani affetti da cancro, e ha dimostrato di essere predittore indipendente di mortalità nei pazienti affetti da neoplasie metastatiche e di morte o disabilità nei pazienti affetti da neoplasie non metastatiche<sup>20</sup>.

La disabilità rappresenta invece la non autosufficienza nello svolgimento delle attività della vita quotidiana, con conseguente necessità di assistenza. La disabilità si misura come difficoltà o dipendenza nello svolgere le attività di base (scala ADL di Katz<sup>21</sup>) o strumentali (scala IADL di Lawton e Brody<sup>21</sup>) della vita quotidiana. La dipendenza nelle IADL è stata associata a una ridotta tolleranza alle terapie e a una ridotta sopravvivenza nei soggetti anziani con patologia neoplastica<sup>23,26</sup>.

L'invecchiamento si associa anche a un aumento esponenziale di patologie croniche. Il termine multimorbosità indica la concomitanza di due o più malattie acute e croniche in un soggetto, senza riferimento a una specifica malattia indice, descrivendo la realtà clinica dell'anziano, in cui spesso il clinico non riesce a individuare una patologia dominante e si trova a fronteggiare più forme morbose. La multimorbosità aumenta con l'età, tanto che al di sopra dei 75 anni più della metà delle persone riferisce almeno tre patologie croniche coesistenti, e è maggiore nelle donne. Sul piano clinico, la multimorbosità interferisce sia con l'approccio diagnostico sia con quello terapeutico. Nella pratica clinica i due strumenti più diffusi per la valutazione sono il Charlson Comorbidity Index e la CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics)<sup>21,27</sup>. In campo oncologico geriatrico la multimorbosità ha un peso importante nel determinare le scelte terapeutiche, influenzando sulla prognosi della neoplasia stessa, sulla scelta della terapia antineoplastica, sulla sua efficacia e sugli eventuali effetti collaterali, sull'aspettativa di vita al di là della patologia indice<sup>5</sup>.

### **Polifarmacia e interazioni farmacologiche**

Il termine "politerapia" indica l'impiego contemporaneo di più farma-

ci prescritti dal medico, mentre “polifarmacia” definisce l’utilizzo di più farmaci non prescritti (e/o l’eccessiva somministrazione di farmaci prescritti), non tutti strettamente necessari a una cura appropriata.

Sebbene possano essere appropriate nei pazienti anziani con patologie croniche, la politerapia e la polifarmacia rappresentano tra i più importanti fattori di rischio per insorgenza di reazioni avverse da farmaci, ritenute responsabili, tra l’altro, di scarsa qualità di vita, ospedalizzazioni ripetute e incremento dei costi e della mortalità. Questo è particolarmente rilevante nei pazienti anziani oncologici, che spesso ricevono terapie per le comorbidità, chemioterapie combinate e trattamenti di supporto per gli effetti collaterali dei farmaci.

Le linee guida NCCN raccomandano di controllare periodicamente l’aderenza alla terapia, l’eventuale assunzione di farmaci inappropriati o a rischio di interazioni pericolose<sup>5</sup>.

Fra gli strumenti più utilizzati per valutare gli aspetti legati alla polifarmacia in campo oncogeriatrico troviamo i criteri Beers, il Medication Appropriateness Index (MAI) e i criteri Screening Tool of OlderPersons’ Prescriptions (STOPP) and the Screening Tool to Alertdoctors to Right Treatment (START). In particolare, i criteri Beers, aggiornati dalla American Geriatrics Society (AGS) nel 2012, dividono i farmaci assunti dai pazienti anziani in tre categorie:

- farmaci potenzialmente inappropriati negli anziani;
- farmaci potenzialmente inappropriati negli anziani affetti da determinate patologie;
- farmaci da utilizzare con cautela negli anziani<sup>28</sup>.

### Aspetti nutrizionali

La malnutrizione è frequente negli anziani sani, e interessa quasi il 40% dei pazienti ospedalizzati<sup>29</sup>. La malnutrizione vede tre meccanismi fisiopatologici principali: il ridotto apporto alimentare (spesso imputabile alla patologia neoplastica ma anche a uno stato cognitivo alterato e agli effetti collaterali dei trattamenti), la sarcopenia, una riduzione della massa muscolare indipendente dalle variazioni del peso corporeo, la cachessia. Quest’ultima, definita come la perdita di peso maggiore o uguale al 5% nell’arco degli ultimi 6 mesi, si osserva in quasi la metà dei pazienti neoplastici, e si pensa sia il risultato dell’inflammatione cronica e dello stress metabolico in risposta alla perdita di massa muscolare e grassa causata dalla neoplasia, cui si associano anoressia, astenia, anemia e ipoalbuminemia<sup>30</sup>.

Lo stato nutrizionale condiziona in modo significativo la prognosi del paziente oncologico anziano e la risposta ai trattamenti antineoplastici. Una valutazione di base dovrebbe includere il BMI (significativamente ridotto se  $<22 \text{ kg/m}^2$ ), l’ipoalbuminemia, l’indagine su eventuali perdite di peso non intenzionali nei mesi precedenti ( $\geq 5\%$ ) e una significativa riduzione dell’apporto calorico giornaliero ( $<1.200 \text{ kcal/die}$  nelle donne,  $<1.500 \text{ kcal/die}$  negli uomini). Esistono vari tool di screening per la mal-

nutrizione, quali il Malnutrition universal screening tool (MUST), il Short nutritional assessment questionnaire (SNAQ) e il Nutritional Risk Score (NRS), ma solo il Mini Nutritional Assessment (MNA) è stato correttamente validato nel paziente anziano.

## 7.2 La valutazione multidimensionale geriatrica

L'impatto epidemiologico delle neoplasie nell'anziano richiede l'elaborazione di percorsi assistenziali integrati. Uno strumento fondamentale per una valutazione complessa dell'anziano è la valutazione geriatrica multidimensionale (VGM).

La VGM integra informazioni su aspetti quali disabilità, comorbidità, stato cognitivo, stato psicologico, ruolo sociale, condizioni economiche e dell'ambiente di riferimento, che possono condizionare lo stato di salute di un soggetto anziano. Le evidenze a sostegno dell'uso della VGM in oncologia, allo scopo di ottenere una stima dell'attesa di vita e determinare il rischio di disabilità correlata al tumore e di tossicità e effetti collaterali da trattamento aggressivo nei pazienti anziani, non sono forti. In particolare nel paziente oncologico anziano non esistono studi che testino l'ipotesi che la VGM possa guidare le scelte cliniche in maniera più efficace rispetto agli interventi tradizionali o, quantomeno, le evidenze sono contrastanti.

A sostegno dell'impiego della VGM in oncologia troviamo solo studi osservazionali, dai quali emerge che i pazienti anziani riferiti agli oncologi presentano migliori condizioni generali e minori comorbidità rispetto alla popolazione generale di pari età. Allo stato attuale, nonostante la chiara utilità dell'uso della VGM in oncologia, non sono disponibili studi randomizzati controllati.

Gli strumenti comunemente impiegati per la VGM sono molteplici e non standardizzati<sup>31,33</sup>. Non esistendo in letteratura una definizione

Parametri	Elementi di valutazione
Stato funzionale	Performance status ADL; IADL
Comorbidità	Numero di gravità
Condizioni socioeconomiche	Condizioni di vita; presenza e adeguatezza del caregiver
Stato mentale	MMSE secondo Folstein
Condizioni emotive	Scala di depressione geriatrica
Polifarmacoterapia	Numero di farmaci; appropriatezza; rischio di interazione farmacologica
Stato nutrizionale	Valutazione mininutrizionale; BMI
Sindromi geriatriche	Demenza, delirio, depressione, osteoporosi, incontinenza

**TABELLA 28.** Domini esplorati con la valutazione geriatrica multidimensionale.

ADL, attività di base della vita quotidiana; BMI, indice di massa corporea; IADL, attività strumentali della vita quotidiana; MMSE, Mini Mental State Examination

su quale sia il migliore protocollo valutativo per la VGM, né quali cut-off delle diverse aree esplorate consentano di identificare i pazienti da escludere dal trattamento, l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)<sup>34</sup> e l'International Society of Geriatric Oncology (SIOG)<sup>35,36</sup> raccomandano lo screening per fragilità, mediante l'uso di VGM, nei pazienti di età >70 anni candidati a trattamenti aggressivi.

La VGM dovrebbe includere strumenti di base validati, quali ADL e IADL, test di performance come velocità del cammino, handgrip e Short Physical Performance Battery, la valutazione dello stato nutrizionale mediante BMI e Mini Nutritional Assessment (quest'ultimo solo per i pazienti con BMI <22 kg/m<sup>2</sup>), Mini Mental State Examination e Geriatric Depression Scale<sup>18,28</sup> (TABELLA 28).

La valutazione va completata dall'identificazione di sindromi geriatriche, dalla valutazione della rete dei supporti formali e informali<sup>37</sup>, dal grado di consapevolezza della malattia oncologica, oltre all'anamnesi, la stadiazione e la valutazione dei fattori prognostici oncologici<sup>12,38,39</sup>.

In sintesi, la VGM può essere utile nella pratica cardioncologica per

Item	Possibili risposte	Punteggio
A L'apporto alimentare è diminuito negli ultimi tre mesi?	0: perdita di appetito grave 1: perdita di appetito moderata 2: nessuna perdita di appetito	.....
B Perdita di peso negli ultimi tre mesi	0: perdita di peso >3kg 1: non lo sa 2: perdita di peso tra 1 e 3 kg 3: nessuna perdita di peso	.....
C Mobilità	0: costretto a letto o su una sedia 1: capace di alzarsi dal letto/sedia ma non di uscire 2: capace di uscire	.....
E Problemi neuropsicologici	0: demenza o depressione grave 1: demenza lieve 2: nessun problema psicologico	.....
F Indice di massa corporea (BMI) (kg/m <sup>2</sup> )	0: BMI <19 1: BMI tra ≥19 e <21 2: BMI tra ≥21 e <23 3: BMI ≥23	.....
H Prende più di tre farmaci al giorno?	0: sì 1: no	.....
P In generale, in confronto ad altre persone della sua età, come considera il suo stato di salute?	0: cattivo 0,5: non lo sa 1: discreto 2: buono	.....
Età (anni)	0: >85 1: 80-85 2: <80	.....
<b>Punteggio totale (0-17)</b>		<b>.....</b>

**TABELLA 29.**  
Questionario G8

identificare deficit non evidenziabili di routine, valutare il rischio operatorio e di tossicità correlata al trattamento chemioterapico, prevedere la sopravvivenza globale in una varietà di tumori e schemi di trattamento, indirizzare le strategie terapeutiche; si possono delineare i diversi profili del paziente robusto, vulnerabile o fragile.

La VGM è quindi uno strumento che consente di delineare i diversi profili del paziente geriatrico:

- paziente “robusto” (*fit*): non presenta disabilità o comorbidità e è quindi candidato a un trattamento standard;
- paziente “vulnerabile”: il concetto di vulnerabilità comprende una gamma di condizioni che precedono la fragilità; la presenza di diverse comorbidità e/o una disabilità e/o una sindrome geriatrica; richiede trattamenti adeguati alle condizioni cliniche generali, con lo scopo di migliorare la qualità di vita;
- paziente fragile: non rientra nelle prime due categorie e può giovare di un trattamento personalizzato che ha come scopo di migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita.

Dato che una VGM completa può essere dispendiosa in termini di tempo e di risorse, sono stati proposti test di screening rapido per identificare i pazienti anziani da sottoporre a una valutazione più approfondita<sup>34,35,40</sup>. Gli strumenti più validati in campo oncologico sono il G8<sup>41</sup> (TABELLA 29) e il Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) (TABELLA 30), costituiti da pochi elementi di valutazione, e di breve durata di esecuzione<sup>42</sup>.

Quindi, in presenza di un paziente anziano, soprattutto se con cardiopatia strutturale o ad alto rischio CV, candidato a intervento chirurgico o a chemioterapia, la VGM (eventualmente preceduta da test di screening geriatrico) agevola il processo decisionale e le scelte del trattamento, consentendo di giudicare obiettivamente le preferenze del paziente e di attuare in tal modo il più appropriato programma di cura (TABELLA 31, FIGURA 21)<sup>33</sup>.

### 7.3 Il percorso terapeutico nell'anziano

Negli ultimi decenni, i progressi in ambito diagnostico e terapeutico hanno modificato la prognosi dei tumori con miglioramento dell'aspettativa di vita. Tuttavia, l'aumento della sopravvivenza dei pazienti oncologici ha portato a un aumentato rischio che si manifestino, sia a breve sia a lungo termine, danni iatrogeni a carico di vari organi e apparati. Questo è particolarmente vero negli anziani in cui le complicanze CV rappresentano un rischio concreto. Dopo avere valutato l'aspettativa di vita attiva, la capacità decisionale e le possibilità di trattamento rispetto alle aspettative del paziente, si procede alla stratificazione del rischio legato alle terapie. La stima del rischio scaturisce dalla valutazione di tre domini principali: le patologie associate, le sindromi geriatriche e i fattori socio-ambientali. La decisione se trattare o meno il paziente o avviarlo a terapia sintomatica e a un

TABELLA 30. Questionario VES-13.

<b>Vulnerable Elders Survey (VES - 13)</b> (un punteggio totale $\geq 3$ individua il paziente vulnerabile) <b>Elementi di valutazione</b>					
<b>1. Età</b> (1 punto per età compresa tra i 75-84 anni; 3 punti per età >85 anni)					
<b>2. In generale, confrontandoti con i tuoi coetani, come definiresti la tua salute:</b>					
Scadente (1 punto)					
Discreta (1 punto)					
Buona					
Molto buona					
Eccellente					
<b>3. Quanta difficoltà hai, mediamente, nelle attività fisiche?</b>	Nessuna	Poca	Qualche	Molta	Incapace
a. Chinarsi, piegarsi, inginocchiarsi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Sollevare o trasportare oggetti di circa 5 kg?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Alzare o estendere le braccia al di sopra delle spalle?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Scrivere maneggiare o afferrare piccoli oggetti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Camminare per 300-400 metri?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Lavori di casa pesanti, come passare lo straccio o pulire i vetri?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(1 punto per ogni risposta 3 a-f, massimo 2 punti)					
<b>4. Per problemi di salute e/o condizioni fisiche, hai difficoltà nel:</b>					
<b>a. Fare spesa per piccole cose (come medicinali o prodotti per l'igiene personale)?</b>					
<input type="checkbox"/> Sì? Ti aiutano a fare la spesa?	<input type="checkbox"/> sì*	<input type="checkbox"/> no			
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> sì*	<input type="checkbox"/> no			
<input type="checkbox"/> Non lo fai? È per problemi di salute?	<input type="checkbox"/> sì*	<input type="checkbox"/> no			
<b>b. Maneggiare i soldi (Come fare i conti o pagare le bollette)?</b>					
<input type="checkbox"/> Sì? Ti aiutano nel maneggiare il denaro?	<input type="checkbox"/> sì*	<input type="checkbox"/> no			
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> sì*	<input type="checkbox"/> no			
<input type="checkbox"/> Non lo fai? È per problemi di salute?	<input type="checkbox"/> sì*	<input type="checkbox"/> no			
<b>c. Camminare nella stanza? Anche con l'uso di un bastone o di un tutore</b>					
<input type="checkbox"/> Sì? Ti aiutano nel camminare?	<input type="checkbox"/> sì*	<input type="checkbox"/> no			
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> sì*	<input type="checkbox"/> no			
<input type="checkbox"/> Non lo fai? È per problemi di salute?	<input type="checkbox"/> sì*	<input type="checkbox"/> no			
<b>d. Lavori casalinghi leggeri? (Come lavare i piatti, mettere in ordine o spolverare)</b>					
<input type="checkbox"/> Sì? Ti aiutano nei piccoli lavori domestici	<input type="checkbox"/> sì*	<input type="checkbox"/> no			
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> sì*	<input type="checkbox"/> no			
<input type="checkbox"/> Non lo fai? È per problemi di salute?	<input type="checkbox"/> sì*	<input type="checkbox"/> no			
<b>e. Fare il bagno o la doccia?</b>					
<input type="checkbox"/> Sì? Ti aiutano per fare il bagno o la doccia?	<input type="checkbox"/> sì*	<input type="checkbox"/> no			
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> sì*	<input type="checkbox"/> no			
<input type="checkbox"/> Non lo fai? È per problemi di salute?	<input type="checkbox"/> sì*	<input type="checkbox"/> no			

Stadio	Descrizione	Trattamento
<b>Robusto (fit)</b>	Non limitazioni nelle normali attività Non significative comorbidità	Terapia standard con adeguata terapia di supporto
<b>Vulnerabile</b>	Punteggio $\geq 3$ al VES-13 Dipendente in 1 o più IADL Comorbidità di grado moderato	Terapia come primo stadio dopo riabilitazione. Altrimenti, precauzionalmente iniziare con terapia a dosaggio ridotto Adeguato caregiver
<b>Fragile</b>	Definito da una o più caratteristiche seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADL-dipendente</li> <li>• una o più sindromi geriatriche.</li> </ul> Altra definizione - almeno tre delle seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>- perdita di peso corporeo involontaria &gt;10% nell'ultimo anno</li> <li>- astenia</li> <li>- movimenti lenti</li> <li>- difficoltà a iniziare i movimenti</li> </ul>	Condizione irreversibile. La sola finalità del trattamento è il controllo dei sintomi e mantenere un adeguato stato funzionale. Terapia palliativa che può comprendere l'uso di una chemioterapia a basso dosaggio con terapia di supporto
<b>Breve aspettativa di vita</b>	Aspettativa di vita di 3 mesi Assenza di riserve funzionali	Solo terapia palliativa

**TABELLA 31.** Valutazione geriatrica multidimensionale e strategie di trattamento utili in ambito cardioncologico.

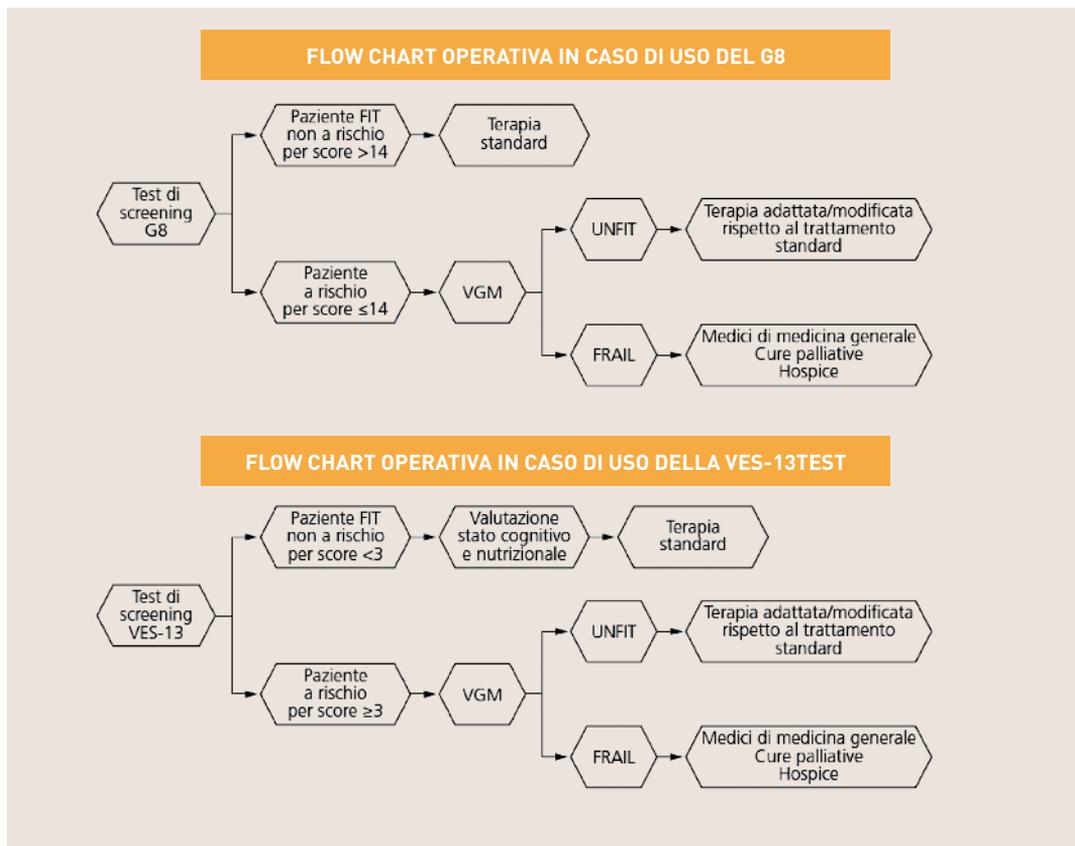
ADL, attività di base della vita quotidiana; IADL, attività strumentali della vita quotidiana; VES-13, Vulnerable Elders Survey-13. Da Linee guida AIOM<sup>33</sup>.

programma di cure palliative dipende, quindi, dalla reversibilità o meno di questi fattori di rischio<sup>43,44</sup>, e in tale contesto la presenza di una cardiopatia strutturale o di fattori di rischio CV rappresentano elementi fondamentali per la scelta. In età geriatrica il rischio di cardiotoxicità è più elevato, per la coesistenza degli effetti dell'invecchiamento e le concomitanti patologie CV. La possibilità di insorgenza di cardiotoxicità rende necessaria, ancor più che nel soggetto più giovane, un'accurata valutazione preliminare clinica, laboratoristica e strumentale del paziente anziano, e l'utilizzo di schemi farmacologici alternativi e modalità di monitoraggio strumentale intensivo al fine di identificare precocemente la cardiotoxicità<sup>45-50</sup>.

Paradigmatica in questo senso è la cardiotoxicità da antracicline, che dipende non solo dalla dose cumulativa, ma anche dall'età dei pazienti<sup>51</sup>; quest'ultima emerge come predittore indipendente di tossicità, come evidenziato anche quando viene corretta per lo stato funzionale globale dei pazienti<sup>42</sup>; una spiegazione possibile può essere trovata nell'elevata concentrazione di picco che si osserva negli anziani, anche questa ulteriore determinante di tossicità. Schemi terapeutici che prevedono l'infusione continua dei farmaci potrebbero ridurre il rischio di sviluppare scompenso cardiaco.

Un'ulteriore soluzione può essere l'impiego delle antracicline liposomiali, caratterizzate da un miglior profilo di sicurezza e associate a un minor rischio di scompenso cardiaco<sup>52</sup>.

Confermata l'efficacia della terapia adiuvante anche nelle pazienti più



**FIGURA 21.** Flowchart operativa di trattamento con l'uso dei metodi di screening per la fragilità. Modificata da Linee guida AIOM<sup>33</sup>.

VES-13, Vulnerable Elders Survey-13; VGM, valutazione geriatrica multidimensionale

anziane<sup>53</sup>, considerando che l'aspettativa di vita si riduce al di sotto di 5 anni solo negli ultraottantenni, diventa di fondamentale importanza trovare un equilibrio tra comorbidità e potenziale efficacia della terapia, per poter selezionare pazienti anziani che possano trarre effettivo beneficio da questa. La SIOG pertanto raccomanda di somministrare questi farmaci scegliendo dosi cumulative più basse e sotto stretto controllo cardiologico<sup>3</sup>.

Per altre classi di farmaci, invece, la tossicità si correla prevalentemente ad altri aspetti, come il declino della funzione renale, che si osserva fisiologicamente negli anziani; questo è il caso degli agenti alchilanti come la ciclofosfamida<sup>54</sup>, della capecitabina<sup>55</sup> e delle fluoropirimidine, per le quali si ritiene che negli anziani schemi di somministrazione a cadenza settimanale possano essere più tollerati rispetto a quelli mensili<sup>31</sup>. Per quanto riguarda gli analoghi del platino, il cisplatino presenta una tossicità correlabile non solo alla funzione renale ma anche alla AUC, che è più alta

all'aumentare dell'età<sup>32</sup>. Fra i taxani, il paclitaxel è largamente metabolizzato dagli isoenzimi CYP2C8 e CYP3A4 del citocromo P450, cosa che lo rende facilmente soggetto a interazioni con molti farmaci comunemente prescritti<sup>33</sup>. Si osservano, infatti, interazioni farmacologiche in almeno il 27% dei pazienti sottoposti a chemioterapia, e in quasi il 31% in quelli che ricevono cure palliative; i pazienti anziani sono maggiormente a rischio di avere interazioni clinicamente significative<sup>36</sup>.

Per quanto riguarda l'aspetto chirurgico, non c'è certezza su quale sia il trattamento ottimale dei pazienti anziani ad alto rischio di complicanze post-operatorie, cosa che si traduce in un generale "sottotrattamento" o, occasionalmente, in un atteggiamento troppo aggressivo.

In letteratura, infatti, ci sono esempi di pazienti anziani affetti da neoplasie ma privi di altre comorbosità sottoposti a chirurgia in numero inferiore rispetto a soggetti giovani con più patologie<sup>56</sup>. Tuttavia, eliminata l'età come mero criterio di selezione per la chirurgia, è necessario differenziare tra età cronologica e biologica, per poter trattare correttamente gli anziani robusti, evitando approcci aggressivi nei soggetti fragili con una ridotta aspettativa di vita e numerose comorbosità.

È inoltre importante implementare strategie che migliorino la "fitness" del paziente nella fase preoperatoria; la valutazione dello stato nutrizionale e le strategie messe in atto per evitare la denutrizione possono avere un impatto importante nella riduzione delle complicanze post-operatorie (infezioni delle ferite, complicanze respiratorie, ospedalizzazioni prolungate). Nella valutazione del rischio preoperatorio, lo score anestesiologicalo più usato è l'American Society of Anesthesiologists physical status classification (ASA class), che tuttavia, soprattutto nella chirurgia elettiva oncologica, ha uno scarso potere predittivo per quanto riguarda le complicanze postoperatorie; di contro, nei soggetti anziani le comorbosità, la perdita di peso, la BPCO e l'anemia hanno dimostrato di essere sensibili predittori di prognosi avversa.

I pazienti anziani hanno un recupero funzionale più lento e, nonostante esistano terapie antalgiche efficaci, sono raramente trattati per il dolore neoplastico<sup>57</sup>. Questo atteggiamento può essere attribuito a più cause, tra cui la sottostima della percezione del dolore da parte degli anziani e il timore di effetti avversi<sup>58</sup>. Ottenere un controllo adeguato del dolore può essere complesso in presenza di comorbosità, per l'elevato rischio di reazioni avverse.

Il delirio è una severa complicanza comune nei pazienti anziani ospedalizzati per cancro, con una prevalenza che varia dal 28% al 48%<sup>59</sup>. Nei pazienti anziani fragili questa può salire a oltre il 60%, in particolare nel post operatorio e nei pazienti ricoverati in terapia intensiva (70-87%)<sup>60</sup>. Il delirio, per definizione, è un disordine acuto globale dell'attenzione e delle funzioni cognitive; le cause sono multifattoriali, e molti fattori di rischio sono presenti già prima del ricovero, come l'età avanzata e il decadimento cognitivo<sup>61</sup>.

Altri fattori di rischio significativi sono gli interventi di chirurgia mag-

giore e il grado di severità della patologia neoplastica<sup>62</sup>. Il 90% dei pazienti neoplastici terminali presenta delirio nel fine vita<sup>59</sup>. Il decadimento cognitivo è fortemente associato allo sviluppo di delirio; altri fattori di rischio sono la polifarmacia, la depressione e la dipendenza. Il delirio è associato a una prognosi avversa, con elevati tassi di decadimento funzionale e degenze più lunghe in ospedale e terapia intensiva<sup>63</sup>. Pertanto, la somministrazione delle scale di rischio del delirio dovrebbe essere effettuata di routine insieme a una valutazione cognitiva preoperatoria (TABELLA 32).

#### 7.4 Conclusioni

In conclusione, l'età non è una controindicazione alla chemioterapia. I principali fattori limitanti sono rappresentati da:

- a. cattive condizioni di salute e compromissione dello stato funzionale;
- b. presenza di comorbidità;
- c. maggiore suscettibilità alla tossicità.

Negli anziani robusti con buono status funzionale a parità di trattamento si ottiene uguale beneficio clinico, ma la possibile insorgenza di tossicità cardiaca rende necessari una valutazione preliminare accurata del paziente, un monitoraggio intensivo clinico, laboratoristico e ecocardiografico e l'attuazione tempestiva dei trattamenti appropriati. L'assi-

**TABELLA 32.** Le più comuni sindromi geriatriche.

Sindromi geriatriche	Descrizione clinica
Delirio	Sindrome mentale organica transitoria a insorgenza acuta, caratterizzata da compromissione globale delle funzioni cognitive, ridotto livello di coscienza, anomalie dell'attenzione, aumentata o diminuita attività psicomotoria e ciclo sonno-veglia alterato
Cadute	Cambi non intenzionali e repentini della posizione, non attribuibili a una improvvisa insorgenza di paralisi, crisi epilettica, o forze esterne
Fragilità	Secondo la definizione fenotipica, è fragile chi presenta almeno 3 delle seguenti componenti: debolezza muscolare e rallentamento motorio, stanchezza, scarsa attività fisica e perdita di peso involontaria. La definizione di accumulo di fragilità si basa sull'indice di fragilità calcolato usando 70 deficit riscontrabili all'esame clinico
Vertigini	Varietà di condizioni che vanno dalla sensazione di stordimento all'instabilità. Sensazione di movimento del corpo rispetto all'ambiente o dell'ambiente rispetto al corpo, con effetti di capogiro. Può causare disturbi della visione, dell'equilibrio, disturbi al sistema vestibolare e gastrointestinale
Incontinenza urinaria	Incapacità di controllare la minzione e la vescica. La gravità dell'incontinenza urinaria varia da perdite di urina a volte imprevedibili a episodi di forte urgenza urinaria
Sincope	Perdita parziale o totale di coscienza con una temporanea interruzione della consapevolezza di sé e del mondo circostante

stenza e la cura adeguata della persona anziana colpita da cancro costituiscono una priorità in campo oncologico.

Gli effetti congiunti dell'invecchiamento della popolazione e dell'aumento delle diagnosi di tumori nell'anziano impongono una maggiore riflessione sui mezzi da impiegare e un coordinamento tra le discipline, Oncologia, Cardiologia e Geriatria, che sono coinvolte.

A tale scopo è necessario un approccio trasversale interdisciplinare, ovviamente con il coinvolgimento del medico di medicina generale. Tale approccio è ancora poco sviluppato e questo determina carenze e disuguaglianze nell'accesso dell'anziano alle cure oncologiche rispetto al paziente più giovane.

È necessario garantire una presa in carico globale del paziente anziano con cancro dall'inizio del percorso diagnostico e terapeutico, attraverso un approccio multidisciplinare e multidimensionale sostenuto da un'organizzazione che garantisca il coordinamento dell'assistenza e delle cure oncologiche e geriatriche sia ospedaliere sia territoriali.

## Bibliografia

- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999&#x2013;2007 by country and age: results of EURO CARE-5&#x2014;a population-based study. *Lancet Oncol.* 2016;15(1):23-34. doi:10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
- AIOM-Airtum, I numeri del cancro in Italia 2015.
- Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EGC, et al. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: A SIOG expert position paper. *Ann Oncol.* 2011;22(2):257-267. doi:10.1093/annonc/mdq609.
- Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, et al. International society of geriatric oncology chemotherapy taskforce: Evaluation of chemotherapy in older patients – An analysis of the medical literature. *J Clin Oncol.* 2007;25(14):1832-1843. doi:10.1200/JCO.2007.10.6583.
- VanderWalde N, Jagsi R, Dotan E, et al. NCCN Guidelines Insights: Older Adult Oncology, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(11):1357-1370.
- Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, et al. Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology.* 2010;11(5):547-563.
- Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, et al. Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition [Health ABC] Study). *Am J Cardiol.* 2003;92(5):522-528.
- Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(5):M326-32.
- Chevalier S, Gougeon R, Nayar K, Morais JA. Frailty amplifies the effects of aging on protein metabolism: role of protein intake. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3):422-429.
- Afilalo J. Frailty in Patients with Cardiovascular Disease: Why, When, and How to Measure. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2011;5(5):467-472.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-M157.
- Rockwood K, Mitnitski A. Frailty Defined by Deficit Accumulation and Geriatric Medicine Defined by Frailty. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(1):17-26. doi:10.1016/j.cger.2010.08.008.
- Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist.* 2000;5(3):224-237.
- Freyer G, Geay J-F, Touzet S, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2005;16(11):1795-1800. doi:10.1093/annonc/mdi368.
- Maione P, Perrone F, Gallo C, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):6865-6872. doi:10.1200/JCO.2005.02.527.
- Koroukian SM, Xu F, Bakaki PM, Diaz-Insua M, Towe TP, Owusu C. Comorbidities, functional limitations, and geriatric syndromes in relation to treatment and survival patterns among elders with colorectal cancer. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65(3):322-329. doi:10.1093/gerona/glp180.

17. Winkelmann N, Petersen I, Kiehnopf M, Fricke HJ, Hochhaus A, Wedding U. Results of comprehensive geriatric assessment effect survival in patients with malignant lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137(4):733-738. doi:10.1007/s00432-010-0933-5.
18. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198.
19. Kanesvaran R, Li H, Koo K-N, Poon D. Analysis of Prognostic Factors of Comprehensive Geriatric Assessment and Development of a Clinical Scoring System in Elderly Asian Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(27):3620-3627. doi:10.1200/JCO.2010.32.0796.
20. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616-631. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.
21. Ensrud KE. Comparison of 2 Frailty Indexes for Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Death in Older Women. *Arch Intern Med*. 2008;168(4):382. doi:10.1001/archinternmed.2007.113.
22. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, et al. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(3):492-498. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02137.x.
23. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association With Self-Reported Disability and Prediction of Mortality and Nursing Home Admission. *J Gerontol*. 1994;49(2):M85-M94.
24. Dumurgier J, Elbaz A, Ducimetiere P, Tavernier B, Alpeirovitch A, Tzourio C. Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study. *BMJ (Clinical Res e)*. 2009;339(nov10 2):b4460-b4460.
25. Ling CHY, Taekema D, de Craen AJM, Gussekloo J, Westendorp RGJ, Maier AB. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus study. *Can Med Assoc J*. 2010;182(5):429-435.
26. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Physical performance and subsequent disability and survival in older adults with malignancy: results from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(1):76-82. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02620.x.
27. Katz S, Ford Ab, Moskowitz Rw, Jackson Ba, Jaffe Mw. Studies of illness in the aged. The index of Adl: a standardized measure of biological and psychosocial function. *Jama*. 1963;185:914-919.
28. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179-186.
29. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev*. 2009;89(2):381-410. doi:10.1152/physrev.00016.2008.
30. Kaiser MJ, Bauer JM, R msch C, et al. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(9):1734-1738. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.03016.x.
31. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8671-8678. doi:10.1200/JCO.2004.00.5686.
32. Yamamoto N, Tamura T, Maeda M, et al. The influence of ageing on cisplatin pharmacokinetics in lung cancer patients with normal organ function. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1995;36(2):102-106.
33. Sonnichsen DS, Relling M V. Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel. *Clin Pharmacokinet*. 1994;27(4):256-269. doi:10.2165/00003088-199427040-00002.
34. Linee Guida AIOM - Tumori dell'anziano. [http://www.aiom.it/C\\_Common/Download.asp?file=/Site\\$/files/doc/LG/2016\\_LG\\_AIOM\\_Anziano.pdf](http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site$/files/doc/LG/2016_LG_AIOM_Anziano.pdf). Accessed April 30, 2017.
35. Decoster L, Van Puuyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol*. 2015;26(2):288-300. doi:10.1093/annonc/mdu210.
36. Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, et al. Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(5):535-543. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.06.009.
37. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2000;14(11A):221-227.
38. Balducci L, Ershler WB. Cancer and ageing: a nexus at several levels. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(8):655-662. doi:10.1038/nrc1675.
39. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(3):241-252. doi:10.1016/j.critrevonc.2005.06.003.
40. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2595-2603. doi:10.1200/JCO.2013.54.8347.
41. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *Williams BO, e. PLoS One*. 2014;9(12):e115060. doi:10.1371/journal.pone.0115060.
42. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-2879. doi:10.1002/cncr.11407.
43. Hurria A, Wildes T, Blair SL, et al. Senior adult oncology, version 2.2014: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(11):82-126.
44. Gil-Gil MJ, Bellet M, Morales S, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel as primary chemotherapy in elderly or car-

- diotoxicity-prone patients with high-risk breast cancer: results of the phase II CAPRICE study. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;151(3):597-606. doi:10.1007/s10549-015-3415-2.
45. Tarantini L, Gori S, Faggiano P, et al. Adjuvant trastuzumab cardiotoxicity in patients over 60 years of age with early breast cancer: a multicenter cohort analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2012;23(12):3058-3063. doi:10.1093/annonc/mds127.
  46. Adamo V, Ricciardi GRR, Adamo B, et al. The Risk of Toxicities from Trastuzumab, Alone or in Combination, in an Elderly Breast Cancer Population. *Oncology.* 2014;86(1):16-21. doi:10.1159/000353450.
  47. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and Management of Patients With Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1287-1306. doi:10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
  48. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673-1684. doi:10.1056/NEJMoa052122.
  49. Trudeau ME, Clemons MJ, Provencher L, et al. Phase II Multicenter Trial of Anthracycline Rechallenge With Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for First-Line Therapy of Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Adjuvant Anthracyclines. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5906-5910. doi:10.1200/JCO.2009.22.7504.
  50. Oki Y, Ewer MS, Lenihan DJ, et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin Replacing Conventional Doxorubicin in Standard R-CHOP Chemotherapy for Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Open Label, Single Arm, Phase II Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15(3):152-158. doi:10.1016/j.clml.2014.09.001.
  51. Von Hoff Dd, Layard Mw, Basa P, et al. Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710. doi:10.7326/0003-4819-91-5-710.
  52. O'Brien Mer, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2004;15(3):440-449.
  53. Elkin EB, Hurria A, Mitra N, Schrag D, Panageas KS. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2757-2764. doi:10.1200/JCO.2005.03.6053.
  54. Gelman RS, Taylor SG. Cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in women more than 65 years old with advanced breast cancer: the elimination of age trends in toxicity by using doses based on creatinine clearance. *J Clin Oncol.* 1984;2(12):1404-1413. doi:10.1200/JCO.1984.2.12.1404.
  55. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2002;13(4):566-575.
  56. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, et al. Prognostic Utility of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2012;126(13):1596-1604.
  57. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and Its Treatment in Outpatients with Metastatic Cancer. *N Engl J Med.* 1994;330(9):592-596. doi:10.1056/NEJM199403033300902.
  58. Mercadante S, Arcuri E. Pharmacological management of cancer pain in the elderly. *Drugs Aging.* 2007;24(9):761-776.
  59. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):786-794.
  60. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, Araujo KLB, Inouye SK. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med.* 2007;167(15):1629-1634. doi:10.1001/archinte.167.15.1629.
  61. Elie M, Rousseau F, Cole M, Primeau F, McCusker J, Bellavance F. Prevalence and detection of delirium in elderly emergency department patients. *CMAJ.* 2000;163(8):977-981.
  62. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA.* 1994;271(2):134-139.
  63. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med.* 2006;354(11):1157-1165. doi:10.1056/NEJMra052321.

# 8 Un approccio pratico per la gestione del prolungamento del QT indotto da farmaci antitumorali

Nicola Maurea<sup>1</sup>, Anna Rienzo<sup>1</sup>, Giovanna Piscopo<sup>1</sup>, Fausto Petrelli<sup>2</sup>

Il National Cancer Institute (NCI) stima che nel 2012 i sopravvissuti al cancro negli Stati Uniti siano stati almeno 13,7 milioni e che questo numero si avvicinerà ai 18 milioni entro il 2022<sup>1</sup>. Il progresso della terapia del cancro e l'introduzione di nuovi farmaci oncologici hanno portato all'aumento del numero di sopravvissuti a lungo termine, a prezzo, però, di una serie di effetti collaterali dei quali i cardiovascolari possono essere i più pericolosi per la vita del paziente.

In un sondaggio del National Health and Nutrition Examination su 1.807 sopravvissuti al cancro seguiti per 7 anni, il 51% è morto di tumore e il 33% di malattie cardiache<sup>1</sup>. La cardiotoxicità, quindi, sta diventando un problema rilevante e i rischi di eventi cardiaci avversi indotti da farmaci oncologici devono essere attentamente esaminati. Le potenziali tossicità cardiovascolari degli agenti antitumorali includono: prolungamento dell'intervallo QT, aritmie, ischemia miocardica, infarto, ipertensione (HTN), tromboembolismo, disfunzione ventricolare sinistra e insufficienza cardiaca (HF).

La gestione del prolungamento del QT indotto da farmaci antitumorali è una delle grandi sfide per gli oncologi. Sebbene un intervallo QTc prolungato non sia immediatamente dannoso, esso può essere associato a potenziali aritmie cardiache fatali. La più tipica di esse è la tachicardia ventricolare, nota come torsione di punta (TdP), che è spesso transitoria, ma quando sostenuta, può dar luogo a sintomi di circolazione cerebrale compromessa o può degenerare in fibrillazione ventricolare, di solito con un esito fatale.

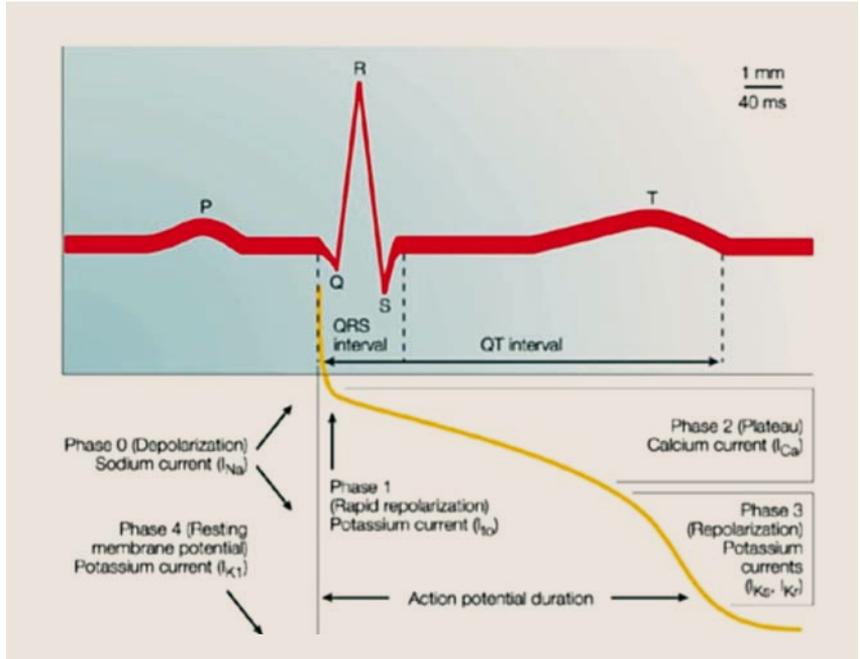
## 8.1 Introduzione

La torsione di punta, anche detta sindrome del QT lungo, è una particolare aritmia ventricolare caratterizzata dal prolungamento del tratto QT (**FIGURA 22**).

Le sindromi da allungamento del QT acquisite sono causate principalmente da malattie cardiache, alterazioni elettrolitiche, bassi livelli nel

1. S.C. Cardiologia, Istituto Nazionale Tumori - IRCCS - Fondazione G. Pascale di Napoli

2. U.O. Oncologia - ASST Bergamo Ovest di Treviglio (BG)



**FIGURA 22.** L'intervallo QT viene misurato dall'inizio del complesso QRS e fino alla fine dell'onda T. Nel calcolo viene incluso anche il QRS perché la ripolarizzazione di alcune aree inizia quando altre stanno ancora depolarizzando. (Modificata da: Fermini B et al. Nature Reviews Drug Discovery 2003)

siero di potassio, ritmo cardiaco molto lento o dall'azione di un farmaco (vari farmaci antitumorali, antidepressivi, farmaci antivirali e antimicotici).

Il trattamento della TdP o del marcato prolungamento dell'intervallo QT comprende il monitoraggio cardiaco, la sospensione dei farmaci imputati e la correzione delle alterazioni elettrolitiche e dell'ipossia. Il trattamento immediato, invece, prevede la somministrazione endovenosa di solfato di magnesio e l'utilizzo della cardioversione elettrica. Infine, nei casi refrattari di TdP ricorrente, la pratica clinica prevede l'utilizzo dell'isoproterenolo o il pacing transvenoso.

## 8.2 Prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc) e aritmie cardiache

L'intervallo QT registrato su un elettrocardiogramma (ECG) riflette la durata complessiva dell'attivazione ventricolare e il recupero<sup>2</sup>.

Molti farmaci ritardano la ripolarizzazione cardiaca, un effetto che è riflesso sull'ECG da un prolungamento dell'intervallo QTc del ritmo cardiaco.

Diverse formule di correzione sono state sviluppate per migliorare la precisione della misurazione del QT con i valori del QTc<sup>2,7</sup>; tra queste, la più utilizzata nella pratica clinica è la formula di Bazett (**FIGURA 23**).

$QTc = \sqrt{RR}$	BAZETT
$QTc = RR^{1/3}$	FREDERICIA
$QTc = QT + 0,154 (1 - RR)$	FRAMINGHAM
$QTc = QT + 1,75 (Fc - 60)$	HODGES

**FIGURA 23.** Formule per il calcolo del QTc. La formula di Bazett ipercorregge per frequenze cardiache >100bpm e ipocorregge per frequenze <60bpm. Al di fuori di tale intervallo di frequenza, quindi, andrebbe utilizzata la formula di Fredericia o di Framingham. Anche queste, comunque, non sono attendibili e precise in modo assoluto, soprattutto a frequenze elevate.

Va sottolineato, però, che la correzione secondo Bazett non è ideale, perché vi può essere una sovrastima del valore quando le frequenze cardiache sono elevate, oppure una sottostima quando le frequenze cardiache sono inferiori a 60 battiti al minuto (bpm).

In caso di frequenze cardiache alterate, invece, la formula di Fredericia risulta più accurata di quella di Bazett.

Sebbene un intervallo QTc prolungato non sia immediatamente dannoso, esso può essere associato a potenziali aritmie cardiache fatali. La più tipica tachiaritmia ventricolare innescata è la TdP, che è spesso transitoria. Tuttavia, quando la TdP è sostenuta può dare luogo a sintomi di alterata circolazione cerebrale o può degenerare in fibrillazione ventricolare, spesso con un esito fatale.

Diverse classi di farmaci antitumorali sono state associate con un prolungamento dell'intervallo QTc: il triossido di arsenico (ATO), le antraciline, gli inibitori dell'angiogenesi, gli inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico 2 (HER2 / ErbB2), gli inibitori dell'oncogene omologo della leucemia murina virale di Abelson (ABL), gli inibitori dell'istone deacetilasi (HDAC), e agenti vari.

La classificazione del NCI dei 4 gradi di prolungamento del QT associati ai farmaci antitumorali è la seguente: grado 1, QTc 450-480 ms; grado 2, QTc 481-500 ms; grado 3, QTc>500 ms su almeno due elettrocardiogrammi separati; grado 4, QTc>500 ms o un aumento >60 ms rispetto al basale e torsioni di punta, tachicardia ventricolare polimorfa, o segni o sintomi di grave aritmia<sup>8</sup>.

È difficile valutare il rischio di sviluppare aritmie potenzialmente fatali a partire dal prolungamento dell'intervallo QTc<sup>9,10</sup>. Non c'è una correlazione evidente tra l'intervallo QTc prolungato e l'incidenza di TdP e la morte improvvisa. In ogni caso il rischio complessivo di potenziali tachicardie ventricolari fatali è basso<sup>9</sup>.

<p><b>Congenite</b> Sindrome di Jervell e Lange-Nielsen (incluso canalopatie), sindrome di Romano-Ward idiopatica</p>	<p><b>Farmaci analgesici e sedativi</b> Oppioidi: metadone, ossicodone Propofol Cloralio idrato</p>
<p><b>Acquisite</b> Disordini metabolici, ipopotassiemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia, anoressia nervosa, diete ricche di proteine liquide, ipotiroidismo</p>	<p><b>Diuretici</b> Attraverso modifiche degli elettroliti (in particolare ipopotassiemia o ipomagnesiemia)</p>
<p><b>Bradiaritmia</b> Disfunzione del nodo del seno, blocco atrioventricolare: secondo o terzo grado</p>	<p><b>Farmaci gastrointestinali</b> <b>Antiemetici:</b> ondansetrone, granisetrone, dolasetrone, droperidolo (può essere sicuro alle dosi basse utilizzate dagli anestesisti [0,625-1,25 mg]), idrossizina, tropisetrone <b>Promotility:</b> cisapride (disponibilità limitata), domperidone, metoclopramide Inibitori della pompa protonica: l'uso prolungato porta a ipomagnesiemia</p>
<p><b>Farmaci antiaritmici</b> Chinidina, procainamide, disopiramide, flecainide, propafenone, amiodarone, dronedarone, sotalolo dofetilide, ibutilide</p>	<p><b>Farmaci neurologici</b> Apomorfina, donepezil, fingolimod, tetrabenazina Farmaci psicotropici Antipsicotici</p>
<p><b>Terapia di deprivazione androgenica</b> Agonisti e antagonisti dell'ormone di rilascio della gonadotropina: buserelina, degarelix, goserelina, istrelina, leuprolide, triptorelina</p>	<p><b>Rischio più alto:</b> tioridazina, sertindolo, pimozide, sulpiride, ziprasidone, quetiapina, iloperidone <b>Rischio basso/condizionale:</b> asenapina, amisulpride, flupentixol, paliperidone, zuclopentixolo, aloperidolo, pipamperonea, thiothixene, loxapine, clorpromazina, clozapina, risperidone, olanzapina, aripiprazolo Triciclici e tetraciclici antidepressivi Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (rischio inferiore rispetto agli antidepressivi triciclici): citalopram, fluoxetina <b>Altri:</b> atomoxetina, trazodone</p>
<p><b>Farmaci antianginosi</b> Ranolazina, ivabradina</p>	<p><b>Farmaci vasodilatatori</b> Bepridil, cilostazolo</p>
<p><b>Farmaci anti-infettivi</b> Antimalarici <b>Alto rischio:</b> Artemisia/lumefantrina, cloroquina, alofantrina, chinidina, chinina <b>Rischio più basso/condizionale:</b> idrossicloroquina, meflochina, primachina Antifungini azolici: fluconazolo, ketoconazolo, itraconazolo (sistemico), posaconazolo, voriconazolo Fluorochinoloni: sparfloxacina, gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina Antiretrovirali HIV (alcuni): lopinavir, nelfinavir, saquinavir Antibiotici macrolidi: eritromicina, claritromicina, telitromicina, azitromicina Metronidazolo Pentamidina (per via endovenosa) Telavancina Bedaquilina</p>	<p><b>Altri farmaci e erbe</b> <b>Varie:</b> anagrelide, alfuzosina, arformoterolo, cocaina, formoterolo, mifepristone, papaverina, pasireotide, probucolo, terlipressina <b>Erbe:</b> cinchona (contiene il chinino), estratto di liquirizia (licirrizina) in uso eccessivo che conduce modifiche elettrolitiche</p>
<p><b>Antistaminici</b> Terfenadina, astemizolo, idrossizina</p>	<p><b>Altri fattori</b> Ischemia o infarto del miocardio, in particolare con prominente inversione dell'onda T Malattia intracranica Infezione da HIV Ipotermia Esposizione tossica: insetticidi organofosforici Malattie del tessuto connettivo con anticorpi anti-Ro / SSA</p>
<p><b>Farmaci oncologici</b> Triossido di arsenico, ceritinib, crizotinib, dasatinib, eribulina, nilotinib, lapatinib, panobinostat, pazopanib, romidepsin, sorafenib, sunitinib, toremifene, vandetanib, vemurafenib, vorinostat, cloruro di cesio</p>	

**TABELLA 33.** Cause e potenziatori della sindrome del QT lungo.

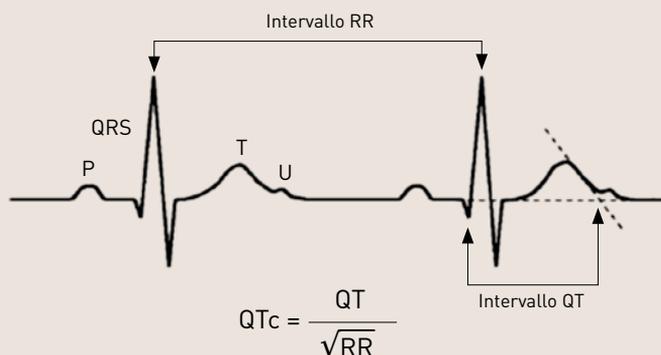
Ci sono diversi fattori che possono indurre il prolungamento del QT in pazienti affetti da cancro (**TABELLA 33**)<sup>11,12</sup>.

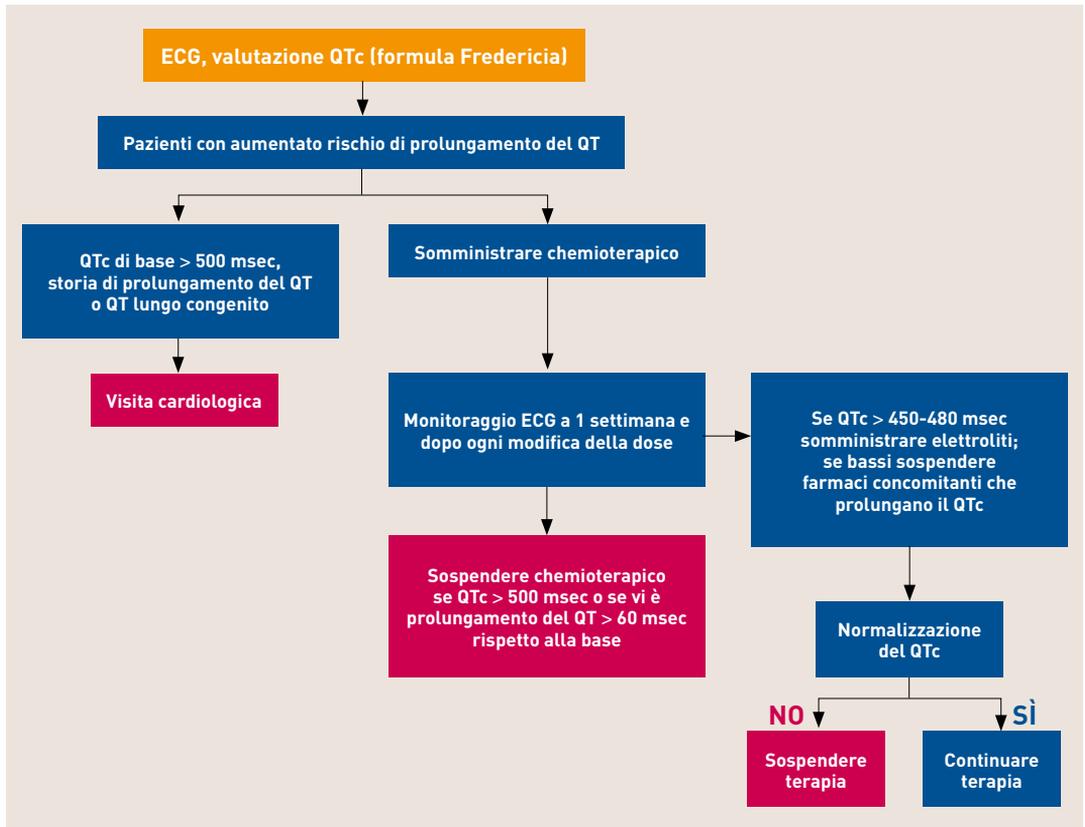
1. Farmaci: Triossido di Arsenico (ATO), ceritinib, crizotinib, dasatinib, nilotinib, lapatinib, panobinostat, pazopanib, romidepsin, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, vorinostat;
2. Fattori di rischio coesistenti (ad esempio, non cardiaci: ipotiroidismo, QT lungo congenito; cardiaci: disfunzione ventricolare sinistra, ischemia cardiaca);
3. Trattamenti concomitanti: antidepressivi, antiemetici, antibiotici, antipsicotici, antifungini, antistaminici e metadone;
4. Effetti collaterali associati alla terapia del cancro: nausea e vomito, diarrea, diuresi, scarsa assunzione orale che può dare disidratazione/squilibri elettrolitici, seguiti da ipopotassiemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia; altri effetti sono l'insufficienza renale, la disfunzione epatica e il diabete scarsamente controllato.

Per tutte le ragioni citate, è obbligatorio che la cura del paziente sia migliorata da:

- un'attenta raccolta dei dati utilizzando il metodo della "tangente" per la misurazione del QT e la formula Fredericia per la correzione della frequenza cardiaca (**FIGURA 24**);
- l'identificazione dei fattori di rischio e la correzione delle alterazioni elettrolitiche, in particolare per il potassio e il magnesio oltre a un'attenta valutazione dei trattamenti farmacologici concomitanti, cardiologici o non, che prolungano il QT (ad esempio antiaritmici, diuretici, antianginosi, antifungini, antibiotici macrolidi, antiemetici, farmaci psicotropici, ecc.)<sup>11,13</sup>.

**FIGURA 24**  
Metodo della tangente della massima pendenza per misurare la fine dell'onda T. (Modificata da Johnson et al. 2012).





**FIGURA 25.** Schema di valutazione e management in corso di chemioterapia con potenziale effetto sul QT.

L'algoritmo per la gestione del tratto QT durante terapia antineoplastica che utilizziamo nel nostro centro è mostrato in **FIGURA 25**.

### 8.3 Inibitori angiogenici

Gli inibitori dell'angiogenesi agiscono bloccando il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) e i suoi recettori, ma gli inibitori tirosin-chinasici multitarget (TKIs) hanno anche altri bersagli. Più un inibitore delle tirosin-chinasi è multitarget e più è bassa la specificità di legame, più è cardiotossico<sup>14</sup>.

Tra questi farmaci, il vandetanib e il sunitinib sono quelli che più frequentemente sono stati associati a un prolungamento dell'intervallo QT, mentre il rischio associato ad altri TKIs del VEGFR, compreso il sorafenib, è meno certo<sup>15</sup>. In una meta-analisi che include 18 studi randomizzati e controllati per un totale di 6.548 pazienti, è stato valutato il rischio di

prolungamento dell'intervallo QTc associato alla classe di farmaci degli TKI del VEGFR (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, vandetanib, cabozantinib, ponatinib e regorafenib)<sup>16</sup>. Nel complesso, il 4,4% dei pazienti aveva un qualche prolungamento del QTc, di ogni grado della classificazione NCI, mentre solo nell'0,83% dei pazienti esposti si verificava un allungamento del tratto QTc di grado severo.

Nelle analisi dei sottogruppi, sunitinib e vandetanib sono stati entrambi associati con un rischio statisticamente significativo di prolungamento dell'intervallo QTc<sup>15</sup>. Dosi più elevate di vandetanib sono state associate con un rischio maggiore (RR 12,2 contro 3,6 per dosi più basse). Il tasso di aritmie gravi, tra cui il TdP non sembra essere maggiore nei pazienti che hanno sviluppato un alto grado di prolungamento dell'intervallo QTc. Il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc era indipendente dalla durata della terapia<sup>16</sup>.

È particolarmente importante verificare la possibile inibizione del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) da parte di farmaci concomitanti che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di buona parte degli TKI antiangiogenici e per i quali, proprio per tale ragione, può essere richiesta una riduzione del dosaggio<sup>17</sup>.

### Vandetanib

In diversi studi clinici, il vandetanib è stato associato a un prolungamento dell'intervallo QTc, al TdP, e alla morte improvvisa<sup>15,18,19</sup>. Da una meta-analisi che comprende nove studi clinici di fase II o III, per un totale di 2.188 pazienti con cancro, è emerso che il trattamento con vandetanib è associato a un aumento significativo dell'incidenza complessiva e del rischio di prolungamento dell'intervallo QTc. Questo discorso vale per il cancro della tiroide e per altri tipi di cancro come il cancro al seno e il cancro al polmone<sup>19</sup>.

Proprio per il suo rischio cardiovascolare, il vandetanib, richiede un'attenta correzione dell'ipocalcemia, dell'ipokaliemia, e/o dell'ipomagnesemia. Poiché, inoltre, l'emivita del farmaco è particolarmente lunga (19 giorni), si raccomanda di eseguire un ECG di base a 2, 4, 8 e 12 settimane dopo l'inizio del trattamento, e ogni tre mesi. Il monitoraggio degli elettroliti e del calcio, così come dell'ormone stimolante della tiroide (TSH) è raccomandato<sup>20</sup>.

I pazienti in cui vi è un allungamento del QTc superiore a 500 ms durante il trattamento, dovrebbero interrompere il farmaco fino a quando il QTc ritorna a valori inferiori a 450 ms; si può, poi, risomministrare il farmaco a una dose ridotta<sup>20</sup>.

### Pazopanib

Pazopanib è un potente TKI multi-target del VEGFR, del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR) e della proteina tirosina chinasi Kit<sup>21</sup>. Il pazopanib è approvato principalmente per il trattamento del carcinoma renale avanzato<sup>22,23</sup>. Il pazopanib determina il prolungamento del QT (>500ms) nel 2% dei casi. L'incidenza di TdP è <1%<sup>24</sup>.

### Sunitinib e sorafenib

Il sunitinib è un TKI multitarget contro VEGFR 1-3, c-Kit, PDGFR A e B, RET, FLT3 e CSF1R, indicato per il trattamento di prima linea nel carcinoma renale e di seconda linea nei pazienti con GIST<sup>25</sup>.

Sorafenib è un altro TKI multitarget contro VEGFR 2-3, PDGFR b, c-Kit, FLT3, RAF1 e BRAF indicato per il trattamento di seconda linea contro il cancro renale e il carcinoma epatocellulare<sup>26</sup>.

Sebbene l'uso di questi farmaci abbia rivoluzionato il trattamento di alcune neoplasie, nel corso di questi anni si sono accumulate molte evidenze di effetti cardiovascolari avversi, potenzialmente fatali<sup>27-30</sup>. Il sunitinib ha anche un effetto dose-dipendente sull'intervallo QTc<sup>2,15,31,32</sup>. Al contrario, l'effetto del sorafenib sull'andamento del QTc appare modesto e è improbabile che sia di rilevanza clinica<sup>15,33</sup>.

Non vi sono linee guida per il monitoraggio con ECG durante la terapia con il sunitinib e la gestione della dose nei pazienti che sviluppano un prolungamento dell'intervallo QTc. In generale, noi eseguiamo un ECG di base nei pazienti trattati con sunitinib e monitoriamo con ECG durante la terapia solo se il paziente è anche in terapia con altri farmaci che potenzialmente potrebbero prolungare l'intervallo QTc (TABELLA 33)<sup>31,32</sup>.

## 8.4 Inibitori di ErbB2

### Lapatinib

Il lapatinib è un inibitore tirosino chinasi (TKI) utilizzato nel trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2-positivo<sup>34</sup>.

Il lapatinib è l'unico inibitore di ErbB2 per il quale è stato osservato un prolungamento dell'intervallo. In uno studio non controllato condotto in pazienti con carcinoma avanzato, è stato osservato un aumento dell'intervallo QT, dipendente dalla concentrazione del farmaco<sup>34</sup>.

È necessario usare cautela nel caso il lapatinib sia somministrato in condizioni che possono favorire il prolungamento del tratto QT, come turbe elettrolitiche (ipopotassiemia, ipomagnesiemia), sindrome congenita del QT lungo, somministrazione concomitante di farmaci noti per prolungare il QT. In ogni caso, si consiglia di correggere, prima del trattamento antineoplastico, l'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia eventualmente presenti, e di effettuare l'elettrocardiogramma con la misurazione del QT, prima di somministrare il lapatinib e durante il trattamento<sup>34</sup>.

## 8.5 Inibitori ABL

### Dasatinib e Nilotinib

Gli inibitori BCR-ABL attualmente approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento della leucemia mieloide cronica (LMC) sono imatinib, dasatinib e nilotinib. La LMC è un disordine ematolo-

gico che si riscontra nel 15-20% degli adulti con leucemia. Questo disordine si caratterizza per la presenza del cromosoma Philadelphia (LMC Ph+) che origina da una traslocazione reciproca tra il cromosoma 9 e il 22<sup>35</sup>. Nilotinib e dasatinib sono BCR/ABL1 TKI multitarget di seconda generazione, entrambi sono associati a un prolungamento dell'intervallo QT [2]. Le raccomandazioni sull'utilizzo del nilotinib e del dasatinib sono le seguenti<sup>36,37</sup>:

- Se QTc >480 msec e gli elettroliti sierici non sono entro i limiti normali, si devono correggere le anomalie elettrolitiche eventualmente presenti e verificare l'eventuale utilizzo di farmaci noti per prolungare il QT
- Se QTc <480 msec e gli elettroliti sierici sono entro i limiti normali si può iniziare il trattamento ripetendo l'ECG e rivalutando gli elettroliti sierici dopo 7 giorni.

Trascorso questo tempo:

- Se QTc >480 msec si consiglia di sospendere il trattamento, correggere la disonia e verificare il concomitante uso di farmaci che allungano il QT
- Se QTc (QT) ritorna <450 msec, riassumere il farmaco alla dose precedente
- Se QTc ritorna a 450-480 msec, ridurre la dose a 400 mg una volta al giorno
- Se QTc >480 msec anche dopo la riduzione del dosaggio a 400 mg una volta al giorno, si deve interrompere il trattamento.

## 8.6 Inibitori delle HDAC

L'acetilazione degli istoni reversibili, una famiglia di proteine nucleari che interagiscono con il DNA, è un importante meccanismo attraverso il quale è regolata l'espressione genica. La rimozione dei gruppi acetile dalla HDAC stabilizza l'interazione tra DNA e istoni reprimendo la trascrizione. Gli inibitori delle HDAC riattivano, in tal modo, la trascrizione dei geni oncosoppressori dormienti.

Sia il vorinostat sia la romidepsina, due inibitori degli HDAC approvati negli Stati Uniti per il trattamento del linfoma cutaneo a cellule T, possono provocare modifiche dell'ECG e tra queste anche il prolungamento del QTc<sup>38,40</sup>. Questo si è verificato in alcuni ma non in tutti gli studi esaminati.

Il monitoraggio ECG di routine non è raccomandato per entrambi i farmaci, anche se essi devono essere usati con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari pregresse, sindrome del QT lungo congenito, e in quelli che ricevono altri farmaci concomitanti che prolungano l'intervallo QTc (**TABELLA 33**) o che inibiscono il CYP450, che è il principale enzima responsabile del metabolismo del romidepsin e del vorinostat<sup>41,42</sup>. Anche in questo caso particolare attenzione va posta ai livelli del potassio e del magnesio<sup>41,42</sup>.

Un altro inibitore degli HDAC, il panobinostat, è utilizzato per il trat-

tamento del mieloma multiplo refrattario<sup>43</sup>. Questo farmaco sembra avere un particolare potenziale cardiotossico che comprende anche il prolungamento dell'intervallo QTc. Valgono anche per questo farmaco le stesse considerazioni relative agli elettroliti e ai farmaci concomitanti e il farmaco è controindicato nei pazienti con una storia recente di infarto miocardico o con angina instabile, e in quelli con un QTc > 450 msec, o anomalie significative del tratto ST o dell'onda T<sup>42,44</sup>.

## 8.7 Agenti vari

### Vemurafenib

Il vemurafenib, un inibitore orale della proteina BRAF (V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) mutata, è approvato per il trattamento del melanoma metastatico con una mutazione V600E BRAF<sup>55</sup>. Il vemurafenib è stato associato a un prolungamento dell'intervallo QTc; per questo si raccomanda che sia l'ECG sia gli elettroliti siano monitorati prima del trattamento e dopo la modifica della dose. Per i pazienti che iniziano la terapia con vemurafenib, l'ECG va effettuato di base, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia, mensilmente durante i primi tre mesi di trattamento, e successivamente ogni tre mesi, più spesso se clinicamente indicato. Se l'intervallo QTc supera i 500 msec, il trattamento deve essere temporaneamente interrotto con correzione delle eventuali alterazioni elettrolitiche<sup>45</sup>.

### Crizotinib e ceritinib

Il crizotinib e il ceritinib sono inibitori orali delle chinasi del linfoma anaplastico (ALK), oltre a essere approvati per il trattamento del cancro avanzato o metastatico non a piccole cellule del polmone (NSCLC)<sup>46-48</sup>.

Solo in alcuni casi è stato osservato il prolungamento dell'intervallo QTc, e pertanto questa anomalia è poco frequente. Solo nel 3% di 255 pazienti trattati con ceritinib si è registrato un incremento dell'intervallo QTc rispetto al basale di 60 msec. Mentre in un altro studio condotto su 304 pazienti trattati con lo stesso farmaco, vi era un allungamento QTc > 500 msec in un solo paziente (<1%)<sup>48</sup>. Anche se le percentuali sono poco rilevanti, valgono le stesse raccomandazioni dell'algoritmo in figura 24. Mentre la sospensione del trattamento e la riduzione della dose sono indicate se vi è un allungamento dell'intervallo QTc superiore ai 500 msec, con una interruzione definitiva se esso si verifica nuovamente o se è associato ad aritmia, HF, ipotensione, shock, sincope o TdP<sup>15</sup>.

### Il triossido di arsenico

Il triossido di arsenico (ATO) è un agente efficace per il trattamento dei pazienti con leucemia promielocitica acuta (APL) che hanno recidivato o sono refrattari all'acido trans retinoico e alla chemioterapia con antracicline. Dati recenti ne hanno dimostrato l'efficacia, come singolo agente, nella terapia primaria della APL<sup>49-52</sup>.

Tuttavia l'arsenico può determinare prolungamento dell'intervallo QT e

condurre a un'aritmia ventricolare potenzialmente fatale, del tipo TDP<sup>53-56</sup>.

Il rischio di TdP è correlato a una serie di condizioni: somministrazione concomitante di farmaci che prolungano il QT, storia di TdP, prolungamento dell'intervallo QT preesistente, insufficienza cardiaca congestizia (CHF), somministrazione di diuretici potassio-disperdenti o ad altre condizioni che portano a ipopotassiemia o ipomagnesiemia<sup>57,58</sup>.

In un'analisi retrospettiva condotta per determinare il grado di prolungamento del QT in 99 pazienti con tumore in stadio avanzato, trattati con triossido di arsenico, il 35.4% dei pazienti ha sviluppato un prolungamento del QT > 60 msec<sup>57,58</sup>. Un solo paziente, ipokaliemico, ha sviluppato torsione di punta asintomatica che si è risolta spontaneamente e non è recidivata dopo correzione degli elettroliti.

Non è stato riscontrato alcun caso di morte improvvisa e/o decessi aritmia-correlati.

In conclusione, questa analisi mostra che il triossido di arsenico può prolungare l'intervallo QTc. Tuttavia, con un adeguato monitoraggio elettrocardiografico e elettrolitico, può essere somministrato in modo sicuro nei pazienti con APL.

#### Ondansetron e altri farmaci antiemetici

Tra i farmaci utilizzati in oncologia come terapia antiemetica, e finiti sotto la lente di ingrandimento negli ultimi anni come possibile causa di allungamento del QT, vi sono farmaci 5-HT<sub>3</sub> antagonisti (es. ondansetron)<sup>59</sup>. L'effetto sui canali del sodio, con conseguente allungamento sia della depolarizzazione sia della ripolarizzazione del potenziale d'azione, sarebbe responsabile di tale tossicità<sup>60,61</sup>. Le alterazioni ECG indotte dai farmaci 5-HT<sub>3</sub> sono in genere un effetto di classe soprattutto degli antagonisti di prima generazione, tra cui ondansetron, granisetron, tropisetron e dolasetron. La prima evidenza che ha portato a specifici alerts in Italia (AIFA) e America (FDA) risale ad alcuni anni fa<sup>62</sup>. Date le poche informazioni sulla sicurezza cardiologica esistenti dai primi studi effettuati, e dato l'ampio utilizzo di tali farmaci nella pratica clinica, gli enti regolatori richiesero in seguito degli studi *ad hoc* su questa problematica, prima dell'immissione in commercio. I provvedimenti delle autorità regolatorie rilasciati negli ultimi anni sulle restrizioni d'impiego di questi farmaci sono stati la diretta conseguenza dei risultati di questi studi.

L'evidenza circa la correlazione tra uso dell'ondansetron e l'allungamento del QT emerse dagli studi sulla velocità di infusione in primis (>15 minuti), e sulla dose (16 vs >16 mg). Nel "ICH E14 thorough QT" trial di ondansetron si era messo in evidenza infatti come la dose "sicura" per i pazienti con età inferiore a 75 anni dovesse essere di 16 mg somministrati in non meno di 15 minuti. Per gli anziani con più di 75 anni resta invece preferibile la dose di 8 mg<sup>63</sup>.

Maggiore sicurezza sembra associata ai nuovi antiemetici come il NEPA e il palonosetron, dove dati di safety dimostrano una rara frequenza di allungamento del QT<sup>64,65</sup>.

Quali raccomandazioni dare per la pratica clinica? Sicuramente un occhio di riguardo per i pazienti anziani e/o cardiopatici, dove sarebbe preferibile l'uso dei nuovi antiemetici con assente o trascurabile effetto pro-aritmogeno. Il monitoraggio del quadro elettrolitico e, solo in caso di sintomi, ECG periodici o comunque un tracciato basale pretrattamento (anche se uno screening elettrocardiografico sembra non aggiungere molte informazioni alla clinica) potrebbero essere utili al fine di prevenire il rischio di tali eventi.

Per concludere, la scelta della più appropriata profilassi antiemetica dovrebbe tener conto oltre che dell'efficacia terapeutica (prevenzione dell'emesi) anche degli aspetti di sicurezza cardiovascolare, dove molto spesso la tossicità sinergica della terapia oncologica (es. con farmaci potenzialmente cardiotossici), la terapia di supporto, nonché le condizioni cliniche del paziente possono aumentare il rischio cardiaco<sup>66</sup>.

## 8.8 Conclusioni

I malati di cancro sottoposti a chemioterapia hanno un alto rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari, e il rischio è ancora maggiore se vi è una storia nota di malattie cardiache. Le antracicline, così come gli inibitori di ErbB2 (per esempio il trastuzumab), sono i farmaci antitumorali di cui è più nota la tossicità cardiaca.

Oltre al trastuzumab, un'altra vasta gamma di molecole biologiche ha effetti cardiotossici noti. A questa problematica si aggiunge il fatto che ci sono centinaia di farmaci in sviluppo per il trattamento del cancro. Ciascuno di questi farmaci è potenzialmente cardiotossico attraverso effetti "on target" o "off target". Inoltre, il profilo di specificità di questi farmaci e la biologia della maggior parte degli TKIs di solito non sono ben conosciuti; ogni nuovo farmaco per il suo tipico meccanismo di azione ha un rischio non prevedibile di cardiotossicità.

Sebbene l'incidenza del prolungamento del QT indotto dai farmaci sia generalmente bassa, esso rappresenta una delle complicanze cardiovascolari che gli oncologi e i cardiologi devono imparare a gestire.

Gli effetti di ciascun farmaco sul prolungamento del QT sono variabili, per esempio nel trattamento con il triossido di arsenico è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT 1-5 settimane dopo l'infusione, e questo è rientrato spontaneamente ai valori di basale dopo 8 settimane dall'inizio<sup>21</sup>. Al contrario, nel trattamento con vandetanib si raccomanda l'ECG per monitorare l'intervallo QT al basale, a 2-4 settimane e a 8-12 settimane dopo l'inizio, e successivamente ogni tre mesi<sup>19</sup>.

Considerando questa alta variabilità nella gestione, ci sono diversi studi clinici in corso per valutare come gli TKI e gli altri nuovi farmaci possono influenzare l'intervallo QT nei pazienti trattati<sup>67</sup>.

Per la gestione ottimale del prolungamento QT, riteniamo che sia necessario massimizzare la prevenzione, ottimizzare le misurazioni del tratto QT e modificare e/o sospendere la terapia in relazione ai gradi di

allungamento del tratto QT. Per quanto riguarda la gestione delle aritmie maggiori e della torsione di punta, questa deve essere effettuata, anche in urgenza, possibilmente da cardiologi o intensivisti che siano a conoscenza del metabolismo e dell'emivita del farmaco oncologico implicato nell'aritmia.

## Bibliografia

1. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:938-945.
2. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007;25:3362-3371.
3. Taran LM, Szilagyi N. The duration of the electrical systole (Q-T) in acute rheumatic carditis in children. *Am Heart J* 1947;33:14-26.
4. Fridericia LS. The duration of systole in an electrocardiogram in normal humans and in patients with heart disease. 1920. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:343-351.
5. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate [the Framingham Heart Study]. *Am J Cardiol* 1992;70:797-801.
6. Desai M, Li L, Desta Z et al. Variability of heart rate correction methods for the QT interval. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:511-517.
7. Guidance for Industry: E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Regulatory/Information/Guidances/ucm129357.pdf>. Accessed May 13, 2013.
8. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0. Available at: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010\\_-\\_06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010_-_06-14_QuickReference_8.5x11.pdf). Accessed May 13, 2013.
9. Brell JM. Prolonged QTc interval in cancer therapeutic drug development: Defining arrhythmic risk in malignancy. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:164-172.
10. Anderson ME, Al-Khatib SM, Roden DM et al. Cardiac repolarization: Current knowledge, critical gaps, and new approaches to drug development and patient management. *Am Heart J* 2002;144:769-781.
11. Nielsen J, Graff C, Kanters JK et al. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. *CNS Drugs*. 2011;25:473-490.
12. Li EC, Esterly JS, Pohl S et al. Drug-induced QT-interval prolongation: considerations for clinicians. *Pharmacotherapy*. 2010;30:684-701.
13. CredibleMeds QT drugs list website sponsored by Science Foundation of the University of Arizona. Available at <http://crediblemeds.org/>.
14. 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;244:190-195.
15. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* 2013;36:295-316.
16. Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD, Sonpavde G et al. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 2015; 112:296-305.
17. Doan V, Wang A, Prescott H. Bosutinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72:439-447.
18. US FDA drug approval summary for vandetanib in medullary thyroid cancer available online at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/022405s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022405s000lbl.pdf) [Accessed on April 25, 2011].
19. Zang J, Wu S, Tang L, et al. Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7:e30353.
20. FDA-approved manufacturer's package insert for vandetanib available online at <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=4dc7f0af-77fb-4eec-46b9-dd1c2dcb4525> [Accessed on January 25, 2013].
21. Cook KM, Figg WD. Angiogenesis inhibitors: current strategies and future prospects. *CA Cancer J Clin*. 2010;60:222-243.
22. Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:4220-4227.
23. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010;28:475-480.
24. Heath EI, Infante J, Lewis LD et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of repeated oral doses of pazopanib on cardiac conduction in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71:565-573.
25. 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.

26. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:125-134.
27. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:5204-5212.
28. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011-2019.
29. Girardi F, Franceschi E, Brandes AA. Cardiovascular safety of VEGF-targeting therapies: current evidence and handling strategies. *Oncologist*. 2010; 15:683-694.
30. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist*. 2013; 18(8):900-8.
31. 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.
32. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG et al. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist*. 2008;13:1084-1096.
33. Tolcher AW, Appleman LJ, Shapiro GI, et al. A phase I open-label study evaluating the cardiovascular safety of sorafenib in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67:751-764.
34. Lee HA, Kim EJ, Hyun SA et al. Electrophysiological effects of the anti-cancer drug lapatinib on cardiac repolarization. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010; 107:614-618.
35. Rios MB1, Ault P. Identification of side effects associated with intolerance to BCR-ABL inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Clin J Oncol Nurs*. 2011; Dec;15(6):660-7.
36. Bristol-Myers Squibb Company: Sprycel (dasatinib) prescribing information. Princeton, NJ 2006.
37. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=32204&CFID=11456208&CFTOKEN=1f74eda9f81e615f-6771DE68-92AA-956A3738E4B0F5A05DA7&jsessionid=ca30878ec315457e3b38> [Accessed on November 22, 2010].
38. Mann BS, Johnson JR, He K et al. Vorinostat for treatment of cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2318-2322.
39. Woo S, Gardner ER, Chen X et al. Population pharmacokinetics of romidepsin in patients with cutaneous T-cell lymphoma and relapsed peripheral T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2009;15:1496-1503.
40. Piekarczyk RL, Frye AR, Wright JJ, et al. Cardiac studies in patients treated with depsipeptide, FK228, in a phase II trial for T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12:3762-3773.
41. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:3109-3115.
42. Shah MH, Binkley P, Chan K, et al. Cardiotoxicity of histone deacetylase inhibitor depsipeptide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2006; 12:3997-4003.
43. Bailey H, Stenehjem DD, Sharma S. Panobinostat for the treatment of multiple myeloma: the evidence to date *J Blood Med*. 2015;6:269-276.
44. Lane AA, Chabner BA. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:5459-5468.
45. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011; 364:2507-2516.
46. Shaw AT, Kim DW, Mehra R et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:1189-1197.
47. Wei H, Du F, Lu Y, Wei J, Dong X. Successful ceritinib treatment in a man with MPE and an ALK fusion gene mutation after multiple treatments. *Springerplus*. 2016 Dec 7;5(1):2083.
48. Ou SH, Tong WP, Azada M et al. Heart rate decrease during crizotinib treatment and potential correlation to clinical response. *Cancer*. 2013;119:1969-1975
49. Doyle AC. Notes of a case of leukocytosis. *Lancet* 1882; 119: 490.
50. Forkner CE, Scott TF. Arsenic as a therapeutic agent in chronic myelogenous leukemia. *JAMA* 1931; 97:3-5.
51. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Ghaffari SH et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide without ATRA and/or chemotherapy. *Ann Oncol* 2006; 17:131-134.
52. Mathews V, George B, Kavitha M, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity. *Blood* 2006; 107:2627-2632.
53. Goldsmith S, From AH. Arsenic-induced atypical ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1980;303:1096-1098.
54. Little RE, Kay GN, Cavender JB et al. Torsade de pointes and T-U wave alternans associated with arsenic poisoning. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13:164-170.
55. St Petery J, Gross C, Victorica BE. Ventricular fibrillation caused by arsenic poisoning. *Am J Dis Child* 1970;120:367-371.
56. Weinberg SL. The electrocardiogram in acute arsenic poisoning. *Am Heart J* 1960;60:971-975.
57. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol*. 2003;21:3609-3615.
58. Drolet B, Simard C, Roden DM. Unusual effects of a QT-prolonging drug, arsenic trioxide, on cardiac potassium currents. *Circulation*. 2004;109:26-29.
59. Barni S, Petrelli F, Cabiddu M. Cardiotoxicity of antiemetic drugs in oncology: An overview of the current state of the art. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Jun;102:125-34.
60. Kuryshev YA, Brown AM, Wang L, Benedict CR, Rampe D. Interactions of the 5-hydroxytryptamine 3 antagonist class of antiemetic drugs with human cardiac ion channels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;295(2):614-620.
61. Schwoerer AP, Blutner C, Brandt S, et al. Molecular

- interaction of droperidol with human ether-a-go-go-related gene channels: prolongation of action potential duration without inducing early afterdepolarization. *Anesthesiology*. 2007;106(5):967-976.
62. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-ondansetron-30082013>.
63. Zuo P, Haberer LJ, Fang L, Hunt TL, Ridgway D, Russo MW. Integration of modeling and simulation to support changes to ondansetron dosing following a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *J Clin Pharmacol*. 2014 Nov;54(11):1221-9.
64. Dogan U, Yavas G, Tekinalp M, Yavas C, Ata OY, Ozdemir K. Evaluation of the acute effect of palonosetron on transmural dispersion of myocardial repolarization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Apr;16(4):462-8. PubMed PMID: 22696873.
65. Aapro M, Hesketh PJ, Jordan K, Gralla RJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M. Safety of an Oral Fixed Combination of Netupitant and Palonosetron (NEPA): Pooled Data From the Phase II/III Clinical Program. *Oncologist*. 2016 Apr;21(4):494-502.
66. Tricco AC, Soobiah C, Hui W, Antony J, Struchkov V, Hutton B, Hemmelgarn B, Moher D, Straus SE. Interventions to decrease the risk of adverse cardiac events for patients receiving chemotherapy and serotonin (5-HT3) receptor antagonists: a systematic review. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015 Jan 26;16:1.
67. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>



# 9 Uso dei nuovi farmaci anticoagulanti orali nel paziente oncologico: update

Enrico Barbieri FACC<sup>1</sup>, Sergio Siragusa<sup>2</sup>, Sandro Barni<sup>3</sup>

In questi due anni dall'edizione di Cardio Oncologia 2013-2015, in cui veniva trattata l'introduzione dei nuovi farmaci anticoagulanti in Oncologia<sup>1,2</sup> sono stati pubblicati numerosi lavori riguardo l'anticoagulazione in soggetti affetti da cancro. Le pubblicazioni hanno interessato sia la trombosi venosa sia la fibrillazione atriale non valvolare (di cui si parla in altra parte in questo volume). Per quanto concerne il trombo embolismo venoso (VTE) il rischio annuo di recidiva è del 15%<sup>3</sup> molto elevato se confrontato con il 3% a cinque anni dopo procedure chirurgiche<sup>4</sup>, 15% a cinque anni a seguito di terapia con estrogeni, gravidanza, trauma alle gambe, volo aereo<sup>4</sup>, 30% a cinque anni a seguito di VTE idiopatica<sup>5,6</sup>. Nel 2016 viene pubblicato un documento molto importante: l'update di 12 argomenti trattati nella nona edizione delle linee guida Chest<sup>7</sup>. In questo approfondito testo vi sono "raccomandazioni" specifiche per i pazienti con cancro, di seguito riportate.

## 9.1 Terapia della Trombosi venosa profonda (DVT) degli arti inferiori o embolia polmonare (PE)

È suggerito l'uso dell'eparina a basso peso molecolare (LMWH) rispetto a terapia con antagonisti della vitamina K (VKA) GRADO 2B (raccomandazione debole, evidenza moderata) o antagonisti orali diretti (DOA) GRADO 2C (raccomandazione debole, evidenza bassa) dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban. Questa raccomandazione è quindi l'opposto di quanto consigliato nei pazienti senza cancro in cui la terapia con DOA è da preferire a VKA e LMWH. I dati sui pazienti oncologici, in assenza di studi formali attualmente in corso, sono stati ricavati da sottopopolazioni di pazienti oncologici arruolati negli studi registrativi.

## 9.2 Terapia della DVT distale, isolata

Patologia in cui vi sono incertezze tra beneficio e rischio della terapia anticoagulante per il basso rischio di VTE progressiva o recidivante: il

1. FACC Direttore U.O.C. Cardiologia – Ospedale "Sacro Cuore – Don Calabria" Negrar (VR)

2. U.O.C. Ematologia, Policlinico di Palermo, Università di Palermo

3. Dipartimento Oncologico ASST BG OVEST Ospedale Treviglio (BG)

cancro è un fattore di rischio favorente la progressione della trombosi per cui è consigliata la terapia anticoagulante. Il rischio della progressione trombotica è maggiore per le vene assiali (vene profonde, peronee, tibiali) che per le vene muscolari del polpaccio.

### **9.3 Durata della terapia della DVT degli arti inferiori o PE in cancro in fase attiva**

La durata minima della terapia è usualmente di tre mesi<sup>7</sup>; secondo altri autori la terapia della VTE è usualmente sei mesi<sup>8</sup>. Invero, la durata ottimale non è nota: nella pratica clinica è sei mesi con successiva rivalutazione. Qualora vi siano metastasi, la malattia sia progressiva, o la terapia chemioterapica sia in corso si consiglia di proseguire la terapia sia nei soggetti senza rischio emorragico, grado 1B (raccomandazione forte, evidenza moderata) sia in quelli con elevato rischio emorragico ma questi ultimi con GRADO 2B (raccomandazione debole, evidenza moderata). In questi l'uso continuo dell'anticoagulazione deve essere rivalutato a intervalli regolari, almeno annuali ma preferibilmente trimestrali, specie se si tratta di pazienti piastrinopenici da farmaci aplastizzanti.

Nei pazienti in cui non vi siano fattori di rischio in atto il rischio di VTE è sufficientemente modesto per cui l'anticoagulazione può essere sospesa.

In uno studio pubblicato nel 2014 (DACUS study)<sup>9</sup> in pazienti con un primo episodio di DVT o PE e cancro in fase attiva con presenza di residua DVT al controllo ecografico dopo il ciclo di 6 mesi con LMWH, gli stessi sono stati randomizzati ad altri sei mesi di LMWH o a sospensione della terapia con successivo follow-up di 12 mesi dalla sospensione della medesima. L'addizionale periodo di sei mesi di terapia con LMWH ha ridotto la VTE recidivante ma una volta sospesa il rischio era invariato tra quelli che erano stati in terapia per sei o dodici mesi. Nello stesso studio i pazienti che non avevano residua DVT dopo i primi sei mesi di LMWH mostrarono un rischio basso di VTE nell'anno successivo.

Uno studio recente post marketing (DALTECAN study)<sup>10</sup> in 334 pazienti di cui 109 avevano assunto dalteparina per almeno 12 mesi ha mostrato che l'incidenza maggiore di sanguinamento era al 3,6% nel primo mese, riducendosi progressivamente allo 0,7% fra il settimo e dodicesimo mese. Uguale andamento per la VTE recidivante con picco all'11,1% al primo mese e riduzione allo 0,7% all'anno.

### **9.4 Recidiva di VTE**

La VTE recidivante in pazienti in terapia anticoagulante ben condotta è inusuale per cui gli autori consigliano in questi casi una rivalutazione della diagnosi di VTE, della aderenza alla terapia e della sottostante neoplasia. In questi soggetti le linee guida consigliano di aumentare la dose di LMWH da un quarto a un terzo (GRADO 2C). Gli autori rimarcano un dato molto importante da tenere sempre presente: il più importante fattore di

rischio intrinseco per la VTE recidivante, spesso inspiegata, nel paziente in terapia anticoagulante è il cancro in forma attiva. Gli estrogeni e alcune chemioterapie aumentano il rischio trombotico in pazienti in terapia anticoagulante. In uno studio retrospettivo osservazionale<sup>11</sup> il rischio di recidiva di VTE in pazienti con cancro è stato dell'8,6%, con rischio di sanguinamento maggiore dell'1,4% in un follow-up di tre mesi in pazienti passati da VKA a LMWH o che hanno aumentato la dose di LMWH.

### 9.5 Prevenzione nel paziente che non vuole assumere anticoagulanti

In queste linee guida vi è una raccomandazione di tipo generale per i pazienti con cancro, in cui si dice che se il paziente ha deciso di non assumere più anticoagulanti la prevenzione della VTE può essere condotta con aspirina, previa valutazione del rischio emorragico. Tale profilassi è tuttavia molto meno efficace, in questi pazienti, della terapia anticoagulante.

### 9.6 Il ruolo della chemioterapia

Il rischio trombotico è ulteriormente potenziato nel paziente oncologico dai trattamenti farmacologici (chemio e ormonoterapia).

1. La chemioterapia può aumentare il rischio tromboembolico con diversi meccanismi<sup>12</sup>:
  - danno acuto della parete vasale (ad esempio con bleomicina, carmustina, alcaloidi della vinca)
  - danno ritardato dell'integrità endoteliale vasale (adriamicina)
  - riduzione delle proteine regolatrici del processo coagulativo, quali la diminuzione dei livelli di proteina C e S associata alla chemioterapia secondo lo schema CMF (ciclofosfamide, 5-fluoracile, metotrexate) o la riduzione dei livelli di antitrombina associata al trattamento con L-Asparaginasi
  - attivazione/disregolazione della bilancia emostatica tramite attivazione dei leucociti sul rilascio di citochine o tramite alterazione del microambiente midollare (talidomide, lenalidomide in associazione a elevate dosi di steroidi).
2. Le terapie farmacologiche antitumorali come la chemioterapia, la terapia ormonale, la terapia antiangiogenica e i regimi combinati, sono associati a un'elevata incidenza di VTE. La chemioterapia e/o l'ormonoterapia adiuvante aumentano il rischio di eventi tromboembolici nelle pazienti affette da carcinoma mammario e del tratto gastroenterico<sup>13</sup>.
3. Una maggior incidenza si riscontra nelle pazienti con malattia metastatica, verosimilmente per la presenza di fattori di comorbidità, quali l'immobilità (per es. dovuta a fratture ossee patologiche, astenia), la presenza di versamenti neoplastici e la compressione venosa *ab estrinseco*<sup>14</sup>.

4. Lo studio PROTECHT ha valutato l'efficacia della eparina a basso peso molecolare nadroparina nel ridurre le trombosi venose e arteriose in corso di chemioterapia in pazienti con tumore localmente avanzato o metastatico di polmone, mammella, tratto gastroenterico, ovaio, testa-collo<sup>15</sup>. Lo studio ha documentato una riduzione dal 4% al 2% (cioè del 50%) dell'incidenza di TEV e di trombosi arteriose nel braccio trattato con nadroparina 3800 UI/die s.c. per 4 mesi.
5. Agnelli et al. hanno condotto uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco (SAVE-ONCO), che ha valutato l'efficacia della eparina a basso peso molecolare semuloparina nella prevenzione del TEV in pazienti con cancro localmente avanzato o metastatico in corso di chemioterapia<sup>16</sup>.
6. L'incidenza di eventi è risultata bassa sia nello studio PROTECHT sia nello studio SAVE-ONCO.

Una metanalisi di tutti questi studi ha dimostrato che vi è un'efficacia della profilassi primaria nei pazienti con cancro che ricevono la chemioterapia in regime ambulatoriale<sup>17</sup> (LIVELLO DI EVIDENZA 1).

La profilassi antitrombotica con LMWH, aspirina o warfarin è indicata nei pazienti affetti da mieloma multiplo, in particolare in corso di chemioterapia con talidomide, lenalidomide e steroidi ad alte dosi. Si ritiene adeguata una profilassi condotta per i sei mesi successivi alla diagnosi (GRADO 2C)<sup>18</sup>.

Le linee guida ASCO 2013 e l'update 2014<sup>19</sup> recitano testualmente: "La trombo profilassi non è raccomandata di routine nei pazienti non ospedalizzati affetti da cancro; può essere considerata per pazienti molto selezionati ad alto rischio" (CRITERIO DI EVIDENZA MODERATO, RACCOMANDAZIONE FORTE). Pertanto è opportuno prendere in considerazione, nel singolo paziente, la profilassi in base alla valutazione clinica del rischio di VTE; utile per la stratificazione del rischio trombotico lo score di Khorana<sup>20</sup> che considera il sito del tumore, la conta piastrinica, l'eritropoiesi, la conta leucocitaria e il BMI.

### 9.7 LMWH vs terapia anticoagulante orale

Entrando nello specifico della problematica LMWH vs terapia orale nel paziente con cancro il tema non è semplice e si basa su pochi studi. Nel CLOT study pubblicato nel 2003<sup>21</sup> vi è stata una riduzione del rischio di VTE recidivante di circa il 50% (dal 16% con VKA all'8% con dalteparina) ma i pazienti erano in TTR (therapeutic time range) solo per il 46% nel gruppo VKA. È importante ricordare che nei successivi trials con DOA vs VKA il TTR è stato del 60%, anche se la gravità dei pazienti con cancro non è facilmente comparabile tra gli studi. Nel 2011 viene pubblicata una revisione sistematica dell'efficacia e sicurezza della LMWH vs VKA in cui la LMWH riduceva significativamente la VTE recidivante<sup>22</sup>. Nel 2015 in un trial randomizzato "CATCH Trial"<sup>23</sup> vi è il confronto tra la LMWH tinza-

pirina vs VKA nei primi sei mesi di trattamento in 900 pazienti affetti da cancro con VTE. La tinzapirina è risultata significativamente più efficace per il trattamento a lungo termine della VTE (6,9% vs 10% con VKA). La DVT sintomatica non fatale si ebbe nel 2,7% nel gruppo tinzapirina e nel 5,3% nel gruppo VKA pur senza differenza per quanto concerne morte e sanguinamenti maggiori; vi è stata una lieve significatività per sanguinamenti non maggiori nel gruppo tinzapirina. In sintesi, gli autori della decima edizione delle linee guida scrivono testualmente: “Quantunque noi riteniamo che non vi siano dati convincenti in merito alla differenza di efficacia tra LMWH e VKA riguardo alla VTE tra pazienti con e senza cancro, LMWH è da preferire a VKA nel paziente con cancro per un insieme di ragioni: moderata evidenza di superiorità, sostanziale recidiva di VTE in pazienti con VTE e cancro trattati con VKA, difficoltà nel mantenere il paziente con cancro nel corretto range terapeutico se assume VKA, specie se presenta episodi di vomito, maggior facilità nel sospendere o modificare il dosaggio in caso di interventi invasivi o se si sviluppa trombocitopenia”.

### 9.8 Il ruolo dei DOA

In questi ultimi anni vi sono stati molti studi con i DOA che hanno mostrato uguale efficacia al warfarin per il trattamento acuto della VTE. Tuttavia, nessuno di questi farmaci DOA (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) è stato testato direttamente con LMWH, in quanto il warfarin è sempre stato utilizzato nel braccio di controllo. In una metanalisi del 2014<sup>24</sup> sono stati presi in esame 2.310 pazienti inclusi in 9 trials randomizzati di cui cinque di confronto LMWH-VKA e 4 di confronto DOA (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) vs VKA. Lo studio ha mostrato che LMWH rispetto a VKA riduce significativamente il rischio di recidiva di VTE senza aumentare significativamente i sanguinamenti maggiori; i DOA rispetto a VKA, viceversa, riducono non significativamente la recidiva di VTE e gli episodi di sanguinamento maggiore. Inoltre, considerando la popolazione affetta da cancro presente nei trials LMWH-VKA, questa ha presentato un rischio annualizzato di VTE e sanguinamenti che è risultato maggiore rispetto ai trials DOA-VKA suggerendo che una popolazione a rischio più elevato è stata inclusa nei trials LMWH-VKA. Nella metanalisi del 2015<sup>25</sup>, citata anche nell'articolo di due anni or sono<sup>1</sup>, che ha considerato 10 studi di confronto VKA-DOA che hanno compreso anche un gruppo, seppur piccolo, di pazienti con cancro, vi è stata una riduzione non significativa della VTE, dei sanguinamenti maggiori, e di quelli clinicamente rilevanti con i DOA. Tale metanalisi ha pertanto evidenziato che l'efficacia e la sicurezza dei DOA nei pazienti oncologici è simile alla popolazione generale, con una riduzione del 40%, seppur non significativa, di VTE recidivante. In un recente lavoro<sup>26</sup> condotto in pazienti ricoverati consecutivamente per VTE e posti in terapia con rivaroxaban, sono stati confrontati a un follow-up minimo di tre mesi

un gruppo affetto da cancro in fase attiva (118 pazienti) e un gruppo senza cancro (178 pazienti). Non è stata riscontrata alcuna differenza riguardo a recidiva di VTE. Viceversa è stata registrata una maggior frequenza, non significativa ma borderline ( $p=.06$ ) di sanguinamenti maggiori e di sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti ( $p=.08$ ) nei pazienti con cancro. A oggi, nei pazienti con cancro non vi è indicazione all'uso dei DOA per la terapia del TEV per i seguenti motivi:

1. I DOA sono risultati non inferiori agli AVK, e sono anzi da preferire nei pazienti senza cancro. Non vi sono evidenze che dimostrino che i DOA siano ugualmente efficaci o superiori alle LMWH nei pazienti con cancro.
2. La percentuale di pazienti oncologici inclusi nei trial clinici di registrazione dei DOA per la terapia del TEV è bassa. Inoltre, i pazienti arruolati in tali studi sono molto selezionati, per cui risulta difficile estrapolare i dati alla popolazione generale oncologica.
3. Negli studi suddetti vi sono poche informazioni, nei pazienti oncologici arruolati, sul tipo di neoplasia, lo stadio clinico, il tipo di trattamento chemioterapico. Inoltre la definizione di "cancro attivo" differisce da uno studio all'altro.
4. Data la superiorità della LMWH sugli AVK nella terapia del TEV nei pazienti oncologici, studi prospettici randomizzati sono in corso al fine di paragonare eparine a basso peso molecolare e DOA.
5. I dati di sicurezza nella popolazione con insufficienza renale e epatica non permettono di escludere problemi di accumulo nei pazienti con cancro.
6. Gli inibitori e gli induttori del CYP-3A4, rispettivamente, aumentano e riducono le concentrazioni dei DOA, per cui l'uso di questi farmaci è gravato da interferenze farmacologiche non trascurabili con chemioterapici, inibitori delle tirosinchesinasi e altri farmaci utilizzati in terapia di supporto nei pazienti con cancro<sup>27</sup>.

Gli autori delle linee guida Chest concludono affermando che "nei pazienti con VTE e cancro non trattati con LMWH la riduzione del rischio per VTE recidivante con i DOA è simile al VKA. Sebbene non vi siano dati di confronto diretto tra LMWH e DOA, in base a confronti indiretti, l'uso della LMWH pare più efficace rispetto ai DOA. Il rischio di sanguinamento, specie intracranico, è minore con i DOA rispetto a VKA (evidente solo nella popolazione non neoplastica), e il rischio che un sanguinamento maggiore evolva in morte non è maggiore con i DOA rispetto al VKA anche in assenza di antidoto specifico (attualmente il dabigatran ha un inattivatore specifico)<sup>28</sup>. In assenza di confronto diretto fra i vari DOA, non vi è preferenza fra i DOA anche e specialmente nella popolazione oncologica".

## 9.9 Conclusioni

In sintesi, la presente trattazione ha ampliato rispetto al 2015<sup>1,2</sup> il tema dell'uso dei nuovi farmaci anticoagulanti nei pazienti con cancro. È tuttavia importante fare il punto delle conoscenze attuali considerando che a breve i risultati delle sperimentazioni di confronto DOA vs LMWH nella popolazione oncologica potrebbero modificare le attuali raccomandazioni. È possibile che i DOA possano sostituire la LMWH nel trattamento della VTE nei pazienti affetti da cancro con funzione renale non severamente compromessa.

## Bibliografia

- Barbieri E, Bonapace S. :Focus: nuovi farmaci anticoagulanti, le indicazioni nel paziente oncologico Cardio-Oncologia 2015, 177-184, Progetto Speciale "Cardio-Oncologia" 2013-2015 AIOM]
- Petrella MC, Ghilardi M, Barni S.:Trombosi e cancro Cardio-Oncologia 2015, 169-176, Progetto Speciale "Cardio-Oncologia" 2013-2015 AIOM
- Kearon C,Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th e: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2\_suppl):e419S-e494S
- Iorio A, Kearon C, Filippucci E et al.: Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous Thromboembolism provoked by a transient risk factor:a systematic review: Arch Intern Med 2010;170(19):1710-1716
- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. Haematologica 2007;92(2):199-205
- Boutitie F, Pinede I, Schulman S et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis individual participants' data from seven trials.BMJ 2011;342:d3036
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest Guidelines and Expert Panel Report 2016;149 (2): 315-352
- Khorama AK, Carrier M, Garcia DA et al. Guidance for the prevention and treatment of cancer - associated venous thromboembolism. JThromb Thrombolysis (2016) 41: 81-91
- Napolitano M, Saccullo G, Malato A et al.: Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis; the Cancer - DACUS Study. J Clin Oncol. 2014; 32 (32):3607-3612
- Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. J Thromb Haemost. 2015; 13: 1028-1035
- Carrier M, Le Gal G, Cho R et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. J Thromb Haemost 2009;7(56):760-765
- Falanga A, Donati MB. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy. Int J of Hematol 2001; 73: 137-144
- Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. J Clin Oncol 1991; 9:286-294.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Risk factors for chemotherapy associated venous thromboembolism in a prospective observational study. Cancer 2005; 104: 2822-2829
- Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol 2009; 10: 943-949.
- Dvorak HF.: Abnormalities of hemostasis in malignant disease. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Saltzman EW, eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Philadelphia: Lippincott 1994; 1238-54.
- Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. N Engl J Med. 2012; 366: 601-9.j
- Siragusa S, Armani U, Carpenedo M et al. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. Thromb Res. 2012 ;129:e171-6
- Lyman GH, Bohlke K, Khorama AA et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines Update 2014. J Clin Oncol 2015; 33: 654-656
- Khorana AA, Kuderere NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008;111:4902-4907
- Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Randomized com-

- parison of low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (Clot) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N.Engl J Med* 2003; 349 (2): 146-153
22. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (6):CD006649
23. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314 (7):677-686
24. Carrier M, Cameron C, Delluc A et al. Efficacy and Safety of Anticoagulant Therapy for the Treatment of Acute Cancer-Associated Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis *Thromb Res* 2014;134 (6):1214-19
25. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and Cancer. A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015;147 (2):475-483
26. Bott-Kitslaar DM, Saadik RA, McBane RD et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with venous thromboembolism and active malignancy: a single center registry. *Am J of Med*. 2016;129(6):615-9
27. Short NJ & Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *TheOncologist* 2014;19:82-93
28. Pollack CV, Reilly PA, Elkelboom J et al. *New Engl J Med* 2015;373:511-520

# 10 La gestione della fibrillazione atriale nel paziente oncologico

Nicola Maurea<sup>1</sup>, Enrico Barbieri<sup>2</sup>

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia cardiaca sostenuta più frequente. Essa colpisce dall'1,5 al 2% della popolazione generale e la sua insorgenza può dipendere da condizioni cardiovascolari e non cardiovascolari: ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco e valvulopatie, così come pneumopatia cronica, diabete, anomalie elettrolitiche, disfunzione tiroidea, nefropatia cronica, ipossia e disturbi metabolici. Anche l'invecchiamento gioca un ruolo fondamentale nell'insorgenza di questa patologia, alla quale è associato un elevato incremento del rischio di complicanze cardiovascolari quali ictus, scompenso cardiaco e mortalità.

La coesistenza di fattori che predispongono alla FA nei pazienti oncologici e l'alta percentuale di insorgenza di tumori nei soggetti anziani (il 60% dei pazienti oncologici ha più di 65 anni) ha comportato una evidente associazione tra FA e cancro. La FA, quindi, rientra tra le complicanze cardiovascolari del paziente oncologico e pertanto si presenta come una sfida nell'ambito della gestione cardiologica delle neoplasie.

In particolare, la FA compare con un tasso di frequenza molto elevato nei soggetti sottoposti ad alcune delle procedure di chirurgia oncologica, ma può anche essere correlata alla terapia farmacologica, alla radioterapia e a comorbidità presenti nei pazienti neoplastici.

## 10.1 Terapia chirurgica

Fino al 28-30% dei pazienti con carcinoma polmonare sottoposti a chirurgia toracica sviluppa FA. Essa può verificarsi anche nei casi di cancro all'esofago in associazione al condotto di colon, così come nei casi di cancro colon-rettale dopo interventi di colectomia. I fattori di rischio legati all'insorgenza della FA post-operatoria in pazienti con cancro sono schematizzati nella **TABELLA 34**<sup>1</sup>. Sembra che l'amiodarone sia efficace nella prevenzione della FA post-operatoria somministrato subito dopo l'intervento<sup>2</sup>.

## 10.2 Terapia medica

Il problema principale risiede nel fatto che ci sono sempre più farma-

1. S.C. Cardiologia, Istituto Nazionale Tumori - IRCCS - Fondazione G. Pascale di Napoli

2. FACC Direttore U.O.C. Cardiologia - Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria" Negrar (VR)

### Fattori di rischio per lo sviluppo della fibrillazione atriale post-operatoria in pts con cancro

- Età avanzata, sesso maschile
- Stadio avanzato di cancro, storia di ipertensione arteriosa, storia di FA parossistica, condizioni generali, tachicardia post-operatoria
- Aumento peptidi natriuretici (NT-proBNP, BNP), battiti ectopici all'elettrocardiogramma, rapporto mitralico E/e' >8, bassa variabilità della frequenza cardiaca
- Aumento della durata della chirurgia, complicazioni chirurgiche, bisogno di trasfusioni di sangue post-operatorie, resezione polmonare estesa in k polmonare, uso di condotto di colon in esofagectomia

**TABELLA 34** Modificata da 1.

BNP = peptide natriuretico tipo B; NT-proBNP = peptide natriuretico tipo B N-terminale

ci in sviluppo e ogni nuovo farmaco ha in sé, per il tipico meccanismo di azione, un rischio non prevedibile di cardiotoxicità. Nella **TABELLA 35** sono riportati i farmaci (chemioterapici classici, terapie biologiche o anche ormonali) che possono provocare FA<sup>3</sup>.

Nel caso di pazienti con linfoma non Hodgkin trattati con antracicline, la FA ha anche un significato prognostico sfavorevole<sup>4</sup>, per cui la mortalità cumulativa a distanza di 36 mesi dalla terapia oncologica era più alta nei pazienti che sviluppavano FA. Tra i farmaci che favoriscono la FA vi sono la capecitabina (molto usata nel cancro al seno metastatico o nel cancro al colon-metastatico) e l'ibrutinib, utilizzato nella leucemia linfatica cronica, in cui è dimostrato l'aumento di incidenza di FA e di flutter in pazienti che ricevono questo tipo di terapia<sup>5,6</sup>.

Un'altra causa di FA può essere la terapia endovenosa con bifosfonati che vengono usati in pazienti oncologici con metastasi ossee, mentre un'incidenza più alta di FA è stata riscontrata nel cancro tiroideo associato alla terapia di soppressione del TSH, specialmente nei pazienti anziani<sup>7,8</sup>.

Oltre alle terapie tradizionali vi sono evidenze che l'ibutilide sia particolarmente utile per la cardioversione della FA e del flutter del paziente oncologico. Questo perché, nonostante l'uso di altri farmaci oncologici

Tipi di aritmia	Farmaci che la causano
Fibrillazione Atriale	Agenti alchilanti (cisplatino, ciclofosfamide, ifosfamide melfalan), antracicline, antimetaboliti (capecitabina, 5-FU, gemcitabina), IL-2, interferoni, rituximab, romidepsin alchilanti, piccola molecola TKI (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib), topoisomerasi II inibitori (amsacrina, etoposide), taxani, alcaloide della vinca.

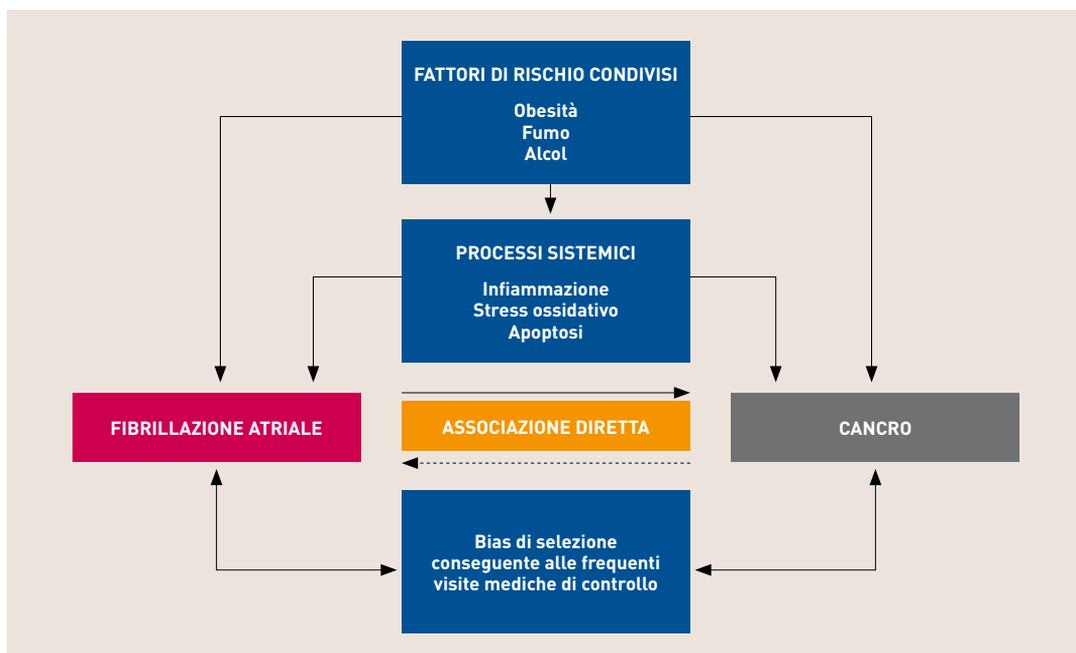
**TABELLA 35.** Agenti dei farmaci tumorali associati con la fibrillazione atriale (modificata da 3).

che possono prolungare il QT, nessun paziente in questo lavoro ha avuto disturbi del ritmo pericolosi per la vita o un significativo aumento del QT durante la somministrazione di ibutilide<sup>9</sup>.

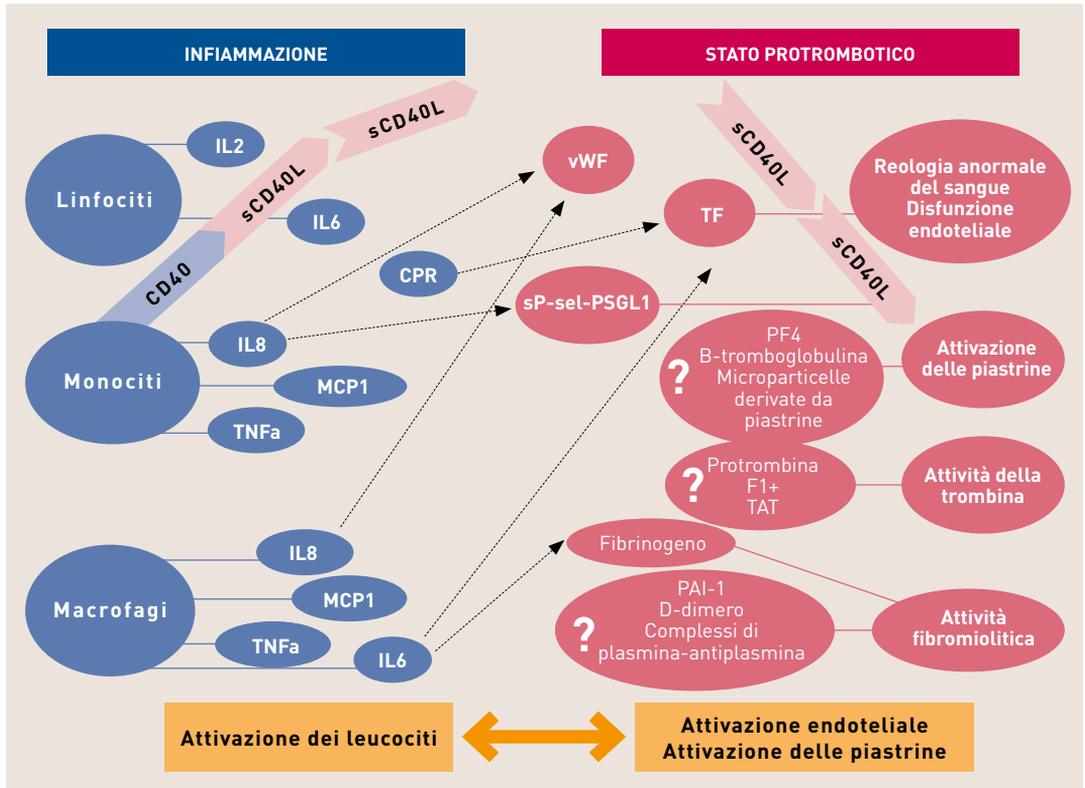
### 10.3 Possibili meccanismi patogenetici che legano il cancro alla FA

Tra i possibili meccanismi patogenetici che legano il cancro con la FA vi sono come abbiamo già potuto vedere: le terapie chirurgiche, le terapie mediche, le comorbidità, lo sbilanciamento del sistema nervoso autonomo dovuto al dolore e allo stress fisico e emozionale, effetti diretti legati ai tumori per invasione metastatica o da organi adiacenti o manifestazioni paraneoplastiche. Ma quello che può essere considerato un link tra cancro e FA è l'infiammazione. In un recente lavoro di Conen *et al.* gli autori concludono che le donne con una FA di recente insorgenza hanno un aumentato rischio di cancro a un anno dalla diagnosi di FA e concludono che fattori di rischio condivisi o malattie sistemiche possono favorire questa associazione (**FIGURA 26**)<sup>10</sup>.

Ma il discorso dell'infiammazione è una problematica già evidenziata in un lavoro del 2011, in cui gli autori concludono che la proteina C reattiva (PCR) era elevata nei pazienti con FA; si tratta del primo studio che ha documentato un aumento della PCR nei pazienti aritmici non postoperatori<sup>11</sup>. Questi autori concludono che l'aumento della PCR può riflettere



**FIGURA 26.** Meccanismi potenziali per l'associazione tra fibrillazione atriale e cancro (modificata da 10).



**FIGURA 27.** Meccanismi proposti che legano infiammazione e trombosi nella fibrillazione atriale (modificata da 13).

uno stato infiammatorio che promuove la persistenza della FA. D'altra parte negli stessi anni, altri autori concludevano che la presenza di un tumore può sostenere un'infiammazione sistemica con aumento della PCR e può predisporre alcuni pazienti allo sviluppo di FA<sup>12</sup>. Inoltre, la più alta mortalità associata con la FA poteva essere spiegata in alcuni pazienti con la presenza di uno stato infiammatorio dovuto a una neoplasia occulta o ad altre malattie infiammatorie sistemiche. D'altra parte è ben noto il rapporto tra svariati marker infiammatori e la FA. Nel lavoro di Guo *et al*, i meccanismi proposti, associati alla FA, che legano l'infiammazione e lo stato protrombotico, sono l'attivazione dell'endotelio, dei leucociti e delle piastrine (**FIGURA 27**)<sup>13</sup>. Pertanto, il trattamento della FA nel paziente oncologico è da ritenersi una sfida particolarmente ardua in termini, proprio, di terapia antitrombotica per la prevenzione degli eventi tromboembolici.

Il cancro è di per sé, infatti, uno stato protrombotico che aumenta ulteriormente il rischio tromboembolico nei pazienti con FA. Alcune terapie oncologiche, e in particolare i nuovi inibitori dell'angiogenesi, sono

stati messi in relazione con le complicanze tromboemboliche. Malgrado ciò, la storia di cancro non è mai stata incorporata negli score di rischio tromboembolici.

Nel discutere di terapia della FA non si può non affrontare il tema del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti con cancro. Per quanto riguarda l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) dobbiamo andare indietro nel tempo, allo studio CLOT (2003) che ha dimostrato che la dalteparina per 6 mesi era più efficace dell'anticoagulante orale nel ridurre il rischio di tromboembolismo recidivante, senza aumentare il rischio di sanguinamento<sup>14</sup>.

Da allora EBPM è stata considerata il gold standard nel trattamento del TEV in oncologia. Tra l'altro, la terapia con dicumarolici è particolarmente complicata in tale tipologia di pazienti.

Nei pazienti oncologici c'è spesso un controllo erratico dell'INR (International Normalized Ratio) e ciò dipende da interazioni farmacologiche, fluttuazioni nell'assorbimento orale della vitamina K, interruzione di terapia, disfunzione epatica, mucosite e diarrea nonché lo stesso stato di ipercoagulabilità indotto dal cancro. Gli autori infatti concludono che, comparati al gruppo di controllo, i pazienti oncologici che ricevono warfarin, passano meno tempo nel range di target di INR<sup>15</sup>. Inoltre, i dicumarolici hanno interazione con più di 400 sostanze. Le interazioni farmacologiche con gli antagonisti della vitamina K (AVK) sono riportate nel lavoro di Holbrook *et al*<sup>16</sup>.

Le ultime linee guida pubblicate su Chest 2016 hanno notevolmente modificato l'approccio al trattamento anticoagulante nel TEV, per cui nei pazienti con TEV e cancro è ancora suggerito l'uso di EBPM rispetto agli AVK o ai NAO; ma per quelli che non sono trattati con EBPM non ci sono più preferenze tra NAO o AVK<sup>17</sup>. Questo è un notevole cambiamento rispetto alle precedenti linee guida in cui si affermava che nei pazienti con TEV, embolia polmonare (EP) e cancro non trattati con EBPM, si suggeriva l'uso di AVK rispetto a dabigatran e rivaroxaban, che erano gli unici NAO allora disponibili<sup>18</sup>. A queste conclusioni si è giunti attraverso una serie di metaanalisi; interessante è quella di Van Der Hulle che dimostra che l'efficacia e la sicurezza dei NAO nel trattamento del TEV è comparabile agli AVK<sup>19</sup>. Agli stessi risultati giunge la metanalisi di Vedovati<sup>20</sup>. Tuttavia, il lavoro dalle conclusioni più interessanti è quello di Raskob *et al*, in cui l'edoxaban risulta efficace quanto il warfarin nel trattamento dei pazienti con TEV e cancro senza incremento di eventi emorragici clinicamente rilevanti<sup>21</sup>.

È necessario, comunque, che sia provata l'efficacia dei NAO nei confronti dell'EBPM, che è la terapia raccomandata dalle linee guida in questi pazienti e non solo verso i dicumarolici.

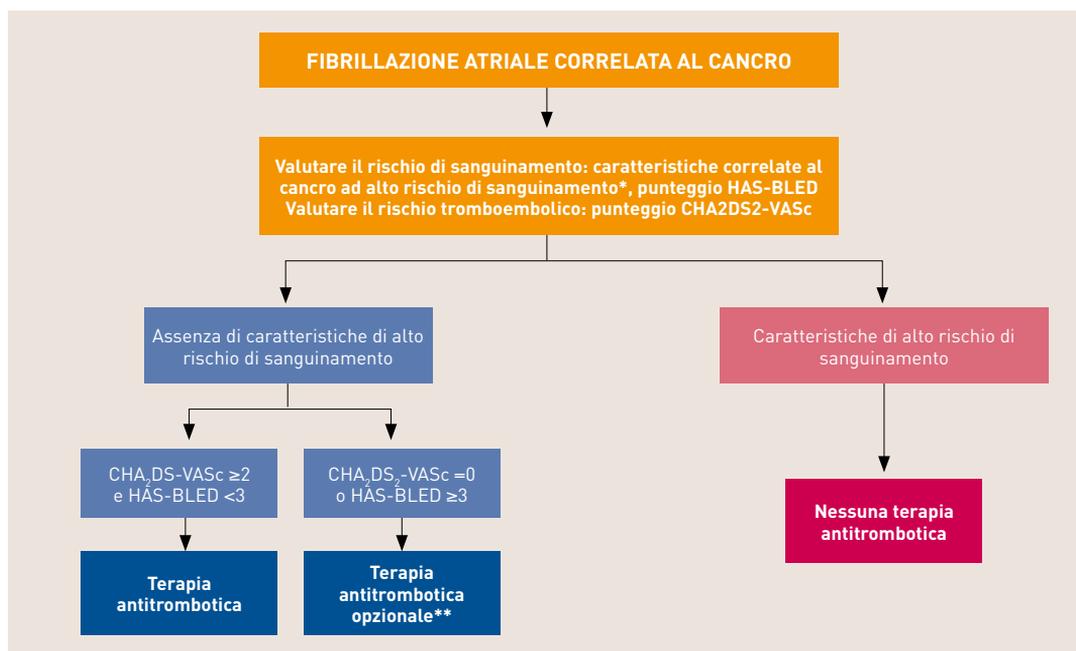
Infatti, nel dicembre 2016 è terminato l'arruolamento dei pazienti dell'Hokusai-VTE cancer study che fornirà informazioni sull'uso di edoxaban come prima linea, dopo trattamento di almeno 5 giorni con EBPM, rispetto a dalteparina<sup>22</sup>. Inoltre, anche lo studio CARAVAGGIO, "Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients With

Cancer” che è iniziato da pochi mesi, si propone di dimostrare che l’apixaban non è inferiore alla dalteparina in termini di efficacia e sicurezza nel trattamento del TEV nei pazienti con il cancro [NCT03045406].

I pazienti affetti da TEV di cui abbiamo discusso sono pazienti che sviluppano indicazioni per la terapia anticoagulante durante il corso della malattia oncologica; una popolazione in forte crescita è, invece, quella dei pazienti già in trattamento con un NAO a cui viene diagnosticata una nuova neoplasia. È il caso di pazienti in trattamento per FA. Oncologi e cardiologi dovranno, quindi, sempre più interfacciarsi sulla questione se sia opportuno o meno continuare la terapia con i NAO.

Proprio per studiare tale tipologia di pazienti sono state recentemente effettuate analisi di sottogruppo degli studi ARISTOTELE e ENGAGE AF che hanno riguardato i pazienti che nel corso dello studio si ammalavano di cancro<sup>23,24</sup>.

Nei pazienti con cancro attivo arruolati nello studio ARISTOTELE si è potuto dimostrare che, rispetto al warfarin, il trattamento con apixaban risulta non inferiore in termini di efficacia antitrombotica e di rischio di sanguinamento, e considerando gli endpoint compositi sembra addirittura di maggiore beneficio nei pazienti con cancro attivo rispetto ai pazienti senza cancro<sup>25</sup>.



**FIGURA 28.** Algoritmo per la terapia antitrombotica nella fibrillazione atriale correlata al cancro (modificata da 1).

\*Tumore intracranico, neoplasie ematologiche con difetti della coagulazione, trombocitopenia indotta da terapia del cancro, grave malattia epatica metastatica, ecc. \*\*La terapia antitrombotica può essere considerata ad alto rischio tromboembolico associato ad alcuni tipi di cancro (ad es. al pancreas, alle ovaie, del polmone, del fegato primario) o a terapie del cancro (ad es. cisplatino, gemcitabina, 5-fluorouracile, eritropoietina, fattori stimolanti colonie di granulociti)

Una sotto-analisi dello studio ENGAGE AF-TIMI presentata all'American College of Cardiology 2017 giunge ad analoghe conclusioni, dimostrando che nei pazienti che nel corso dello studio sviluppano cancro l'edoxaban non è meno efficace nella prevenzione di eventi tromboembolici e non provoca più sanguinamenti rispetto al warfarin<sup>26</sup>.

Per i motivi esposti la terapia della FA e la prevenzione degli eventi tromboembolici hanno diverse peculiarità e problematiche particolari rispetto al paziente non oncologico. Nella **FIGURA 28** è mostrato un algoritmo di gestione della fibrillazione atriale in oncologia<sup>1</sup>.

La prima cosa da valutare sono le caratteristiche di alto rischio di sanguinamento in relazione al cancro. Queste possono essere legate al tipo di neoplasia, per esempio neoplasia cerebrale, neoplasie ematologiche con difetti nella coagulazione, trombocitopenia indotta da terapia oncologica o malattia epatica metastatica. Solo dopo aver individuato la presenza o meno di queste caratteristiche di alto rischio di sanguinamento, si procede. Se esse sono presenti, non si può fare terapia antitrombotica. Se, invece, non vi sono, bisogna applicare gli score di rischio. Quindi, ad esempio, se  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  e  $HAS-BLED < 3$  si procede con la terapia antitrombotica ma, se ad esempio  $CHA_2DS_2-VASc = 0$  e  $HAS-BLED \geq 3$  la terapia antitrombotica diventa opzionale. Questo significa che può essere considerata solo in certi tipi di cancro associati ad alto rischio tromboembolico (ad esempio pancreas, ovaio, polmone, fegato) o a particolari terapie oncologiche (ad esempio cisplatino, gemcitabina, 5-fluorouracile, eritropoietina, fattori di crescita dei granulociti). D'altra parte, non stiamo scoprendo nulla di nuovo se consideriamo che nelle schede AIFA, per tutti e quattro i NAO, le controindicazioni relative alla neoplasie riguar-

#### Valutazione dei pazienti

##### Fattori di rischio per sanguinamento

Nessun evento di sanguinamento maggiore nei due mesi precedenti.  
Assenza di tumori intracranici o viscerali ad alto rischio di sanguinamenti maggiori

##### Piastrine

Numero di piastrine  $>50,000$  per  $\mu\text{l}$ . Nessuna previsione di riduzione dovuta alla chemioterapia

##### Studio di coagulazione

PT, PPT e fibrinogeno normali

##### Test funzionali del fegato

Nessuna insufficienza epatica significativa (es. Child Pugh B o C, cirrosi)

##### Funzione renale

$CrCl >30\text{ml/min}$ . Nessuna previsione di riduzione dovuta a chemioterapia nefrotossica

##### Farmaci

Assenza di uso concomitante di farmaci con un forte effetto sul citocromo P450 3A4 e sulla glicoproteina P. Considerare la lista di farmaci chemioterapici, biologici, ormonali o di supporto che modulano il citocromo P450 3A4 e/o la glicoproteina P. Buona compliance.

#### TABELLA 36

Criteria di utilizzo dei NAO nei pazienti oncologici (modificata da 29).

dano solo l'alto rischio di sanguinamento. Né, d'altra parte, la gestione del sanguinamento da NAO, nel paziente con cancro, riveste maggiori difficoltà rispetto ai pazienti non oncologici<sup>27</sup>.

Esistono, comunque, precisi criteri di utilizzo dei NAO nei pazienti oncologici; essi sono esposti nella **TABELLA 36** e tra questi segnaliamo: i fattori di rischio per sanguinamento, e l'assenza di tumori ad alto rischio di sanguinamento; il numero di piastrine, che deve essere superiore a 50.000 per  $\mu\text{l}$  e non vi deve essere alcuna previsione di riduzione dovuta alla chemioterapia; gli studi di coagulazione devono essere normali; non deve esservi insufficienza epatica significativa e la clearance renale deve essere superiore a 30 ml al minuto, né deve esserne prevista una riduzione dovuta a chemioterapia.

La cosa più importate, comunque, è l'assenza di uso concomitante di farmaci con un forte effetto sul citocromo P450 e la glicoproteina P (**TABELLA 37**), così come va considerata la lista di farmaci chemioterapici, biologici, ormonali e di supporto che modulano il citocromo P450 e la glicoproteina P<sup>28,29</sup>.

Nella **TABELLA 38** sono elencate le caratteristiche dei NAO e gli effetti sul metabolismo del citocromo e della glicoproteina P relativi al dabigatran, rivaroxaban, apixaban e all'edoxaban. Poiché la via metabolica più frequentemente coinvolta è quella del citocromo P450 è evidente che, nel caso in cui il farmaco venga metabolizzato attraverso il solo citocromo P450, è sicuramente da consigliare il dabigatran. Vi è poi da considerare che la scelta potrebbe cadere sul dabigatran proprio perché, attualmente, è l'unico NAO a disporre di un antidoto e questo pesa nella scelta considerato che i pazienti oncologici sanguinano di più di quelli non oncologici.

Diversi sono gli scenari cui ci possiamo trovare di fronte: il primo è che i farmaci antineoplastici agiscono attraverso le stesse vie metaboliche degli anticoagulanti e risultano inibitori o induttori e perciò aumentano o

Inibitori			
<b>Antimicotici</b>	<b>Inibitori delle proteasi</b>	<b>Immunosoppressori*</b>	<b>Altri</b>
Chetoconazolo	Ritonavir	Ciclosporine	Claritromicina
Itraconazolo	Lopinavir/ritonavir	Tacrolimus	Conivaptan
Voriconazolo			
Posaconazolo			
Fluconazolo	Indinavir/ritonavir		
Induttori			
<b>Anti-epilettici</b>	<b>Altri</b>		
Fenitoina	Claritromicina		
Carbamazepina	Conivaptan		

**TABELLA 37.** Lista dei farmaci concomitanti forti inibitori e induttori della glicoproteina P e del citocromo P450 3A4 (modificata da 28).

\* La European Medicines Agency sconsiglia l'uso concomitante di dabigatran con ciclosporina tacrolimus, che sono forti inibitori della glicoproteina P. Non ci sono raccomandazioni pubblicate contro il loro utilizzo con il rivaroxaban e l'apixaban.

**TABELLA 38**

Caratteristiche dei nuovi anticoagulanti orali (modificata da 28).

\* Della sostanza assorbita

# Della sostanza data

BCRP = proteina di resistenza del carcinoma mammario  
CYP = citocroma P450  
P-gp = P-glicoproteina

	Dabigatran <sup>1</sup>	Rivaroxaban <sup>1,2</sup>	Apixaban <sup>1,3</sup>	Edoxaban <sup>4-9</sup>
<b>Target</b>	Ila (trombina)	Xa	Xa	Xa
<b>Ore al Cmax</b>	1,25-3	2-4	1-3	1-2
<b>Metabolismo del CYP</b>	Nessuno	32%	~25%	<10%
<b>Biodisponibilità</b>	6%	80%	66%	62%
<b>Trasportatori</b>	P-gp	P-gp/BCRP	P-gp/BCRP	P-gp
<b>Legame proteico</b>	35%	93%	87%	50%
<b>Emivita</b>	12-14 h	5-9 h	8-15 h	10-14 h
<b>Eliminazione renale</b>	80%*	33%#	25%#	35%*

<sup>1</sup> Eriksson et al. Clin Pharmacokinet 2009;48:1-22

<sup>2</sup> Xarelto [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2011

<sup>3</sup> ELIQUIS Summary of Product Characteristics. Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG, UK

<sup>4</sup> Ruff et al. Hot Topics in Cardiology 2009;18:1-32

<sup>5</sup> Matsushima et al. Clin Pharmacol Drug Dev 2013;2:358-366

<sup>6</sup> Matsushima et al. Am Assoc Pharm Sci 2011; abstract

<sup>7</sup> Ogata et al. J Clin Pharmacol 2010;50:743-753

<sup>8</sup> Edoxaban Summary of Product Characteristics (SmPC) 2015

<sup>9</sup> Gonzalez-Quesada & Giugliano. Am J Cardiovasc Drugs 2014;14:111-127

Substrato	Induttore	Inibitore
Vinblastina, Vincristina, Docetaxel, Paclitaxel, Methotrexate, Irinotecano, Etoposide, Doxorubicina, Daunorubicina, Idarubicina, Bendamustina, Mitomicina C, Imatinib, Nilotinib, Lapatinib, Crizotinib, Vemurafenib, Ciclosporina, Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus, Tacrolimus, Desametasone, Lenalidomide, Ondansetron	Vinblastina, Doxorubicina, Desametasone	Imatinib, Nilotinib, Lapatinib, Sunitinib, Crizotinib, Vandetanib, Tamossifene, Enzalutamide, Abiraterone, Ciclosporina, Desametasone, Tacrolimus

**TABELLA 39.** Interazioni della glicoproteina P (modificata da 29).

Substrato	Induttore	Inibitore
Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecano, Etoposide, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Busulfan, Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Erlotinib, Gefitinib, Lapatinib, Sunitinib, Sorafenib, Crizotinib, Vemurafenib, Vandetanib, Brentuximab, Tamossifene, Letrozolo, Fulvestrant, Flutamide, Enzalutamide, Abiraterone, Ciclosporina, Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus, Tacrolimus, Desametasone, Prednisone, Bortezomib, Bexarotene, Ondansetron, Palonosetron, Aprepitant, Fosaprepitant, Oxycodone, Fentanil, Metadone, Acetaminofene, Clonazepam	Paclitaxel, Vemurafenib, Enzalutamide, Desametasone, Prednisone, Bexarotene, Aprepitant, Fosaprepitant	Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Docetaxel, Etoposide, Doxorubicina, Idarubicina, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Lomustine, Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Lapatinib, Crizotinib, Tamossifene, Anastrozole, Bicalutamide, Abiraterone, Ciclosporina, Sirolimus, Temsirolimus, Tacrolimus, Bortezomib, Aprepitant, Fosaprepitant, Fentanil, Metadone, Acetaminofene

**TABELLA 40.** Interazioni del citocromo P 3A4 (modificata da 29).

diminuiscono i livelli plasmatici dell'anticoagulante. Ma vi è un altro lato della medaglia, che è quello che l'oncologo o l'ematologo curante potrebbe temere il rischio che i NAO utilizzati interferiscano con l'azione dello schema antineoplastico in corso in quanto, agendo sulle stesse vie metaboliche, potrebbero ridurne l'efficacia o aumentarne gli effetti collaterali.

Nelle **TABELLE 39** e **40** è mostrata l'interazione dei vari farmaci utilizzati in oncologia con le vie metaboliche di citocromo e glicoproteina.

Purtroppo spesso i NAO non vengono utilizzati per il timore di interferire con le vie metaboliche quando molti farmaci oncologici, ad esempio il fluorouracile, la capecitabina, la gemcitabina o la gran parte degli anticorpi monoclonali, non hanno nessuna interferenza né con il citocromo, né con la glicoproteina P. Non sono né substrato, né inibitori, né induttori: pertanto non c'è ragione di precluderne l'uso a pazienti che si vedrebbero costretti a somministrazioni quotidiane di eparina sottocute una o due volte al giorno senza, tra l'altro, che ci siano studi che dimostrino l'utilità della prevenzione del tromboembolismo sistemico nella fibrillazione atriale quando usate per un periodo prolungato. Due esempi possono essere costituiti da una paziente con cancro al seno avanzato trattato con trastuzumab e capecitabina o da un paziente con cancro al colon metastatico trattato con bevacizumab e capecitabina. In entrambi i casi il timore di un'interferenza farmacologica non è giustificato, poiché nessuno di questi farmaci interferisce né con il citocromo né con la glicoproteina.

Per concludere, la gestione della FA nel paziente oncologico ha peculiarità in termini di epidemiologia, patogenesi, diagnosi, prevenzione e trattamento. Per quando riguarda la FA peri-operatoria, vi è un'aumentata incidenza, specialmente in chirurgia toracica, ma anche nella chirurgia del cancro esofageo e nella chirurgia colon-rettale. Vi è un'associazione tra FA e terapie oncologiche che riguarda specifici agenti citotossici, terapie biologiche ma anche terapie di supporto. Per la gestione di questi pazienti è necessario utilizzare algoritmi specifici; al momento, per la prevenzione degli eventi tromboembolici, gli AVK non sono molto utilizzati dagli oncologi e spesso si arriva a trattare anche per lungo tempo con EBPM. Il ruolo promettente dei NAO, ampiamente evidente in letteratura nella terapia del TEV, potrebbe anche estendersi alla FA ma, oltre alla necessità di studi clinici randomizzati, è necessaria una grande attenzione alle interferenze con le vie metaboliche del citocromo e della glicoproteina P dei farmaci oncologici utilizzati.

## Bibliografia

- Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into oncocardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 18;63(10):945-53.
- Riber LP, Christensen TD, Pilegaard HK, et al. Amiodarone is a cost-neutral way of preventing atrial fibrillation after surgery for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Jan;45(1):120-5.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801. Epub 2016 Aug 26.
- Amioka M, Sairaku A, Ochi T, et al. Prognostic Significance of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma Treated With Anthracyclines. *Am J Cardiol*. 2016 Nov 1;118(9):1386-1389.
- Polk A, Shahmarvand N, Vistisen K, et al. Incidence and risk factors for capecitabine-induced symptomatic cardiotoxicity: a retrospective study of 452 consecutive patients with metastatic breast cancer. *BMJ Open*. 2016 Oct 19;6(10):e012798.
- Thompson PA, Lévy V, Tam CS, et al. Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study. *Br J Haematol*. 2016 Nov;175(3):462-466.
- Erichsen R, Christiansen CF, Frøslev T, et al. Intravenous bisphosphonate therapy and atrial fibrillation/flutter risk in cancer patients: a nationwide cohort study. *Br J Cancer*. 2011 Sep 27;105(7):881-3.
- Abonowara A, Quraishi A, Sapp JL, et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. *Clin Invest Med*. 2012 Jun 1;35(3):E152-6.
- Bickford CL, Agarwal R, Urbauer DL, et al. Efficacy and safety of ibutilide for chemical cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter in cancer patients. *Am J Med Sci*. 2014 Apr;347(4):277-81.
- Conen D, Wong JA, Sandhu RK, et al. Risk of Malignant Cancer Among Women With New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2016 Jul 1;1(4):389-96.
- Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001 Dec 11;104(24):2886-91.
- Guzzetti S, Costantino G, Fundarò C. Systemic inflammation, atrial fibrillation, and cancer. *Circulation*. 2002 Aug 27;106(9):e40; author reply e40.
- Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 4;60(22):2263-70.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):146-53.
- Rose AJ, Sharman JP, Ozonoff A, et al. Effectiveness of warfarin among patients with cancer. *J Gen Intern Med*. 2007 Jul;22(7):997-1002. Epub 2007 May 3.
- Holbrook AM1, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1095-106.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52.
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th e: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):75-475.
- Van Der Hulle P, L. Den Exter, J. Kooiman, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2014; 12(7):1116-20.
- M. C. Vedovati, F. Germini, G. Agnelli, C. Becattini. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2015; 147(2):475-83.
- Raskob GE, Buller H, Prins M, et al. Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: rationale and design of Hokusai-venous thromboembolism study – methodological implications for clinical trials. *J Thromb Haemost* 2013 Mar; 11: 1287-1294.
- Raskob GE, Van Es N, Segers A, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol*. 2016 Aug; 3(8):e379-87.
- Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010 Mar;159(3):331-9.
- Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Stroke and Mortality Risk in Patients With Various Patterns of Atrial Fibrillation: Results From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Jan;10(1). pii: e004267. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004267.
- C Melloni, A Dunning, CB Granger, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and active cancer: insights from the ARISTOTLE trial. FP Number: 1352. Session: New Trends in antithrombotic therapy for atrial fibrillation. ESC Congress 365. 2016
- C. Fanola, C. Ruff, S. Murphy, et al. 1223M-03 - Efficacy and Safety of Edoxaban in Patients With Atrial Fibrillation and Active Malignancy: An Analysis of ENGAGE AF - Timi 48 Randomized Clinical Trial. Session 1223M - Stroke and AF: Thinking About the Heart. ACC.17
- Schulman S, Shrum J, Majeed A. Management of bleeding complications in patients with cancer on DOACs. *Thromb Res*. 2016 Apr;140 Suppl 1:S142-7.
- A.Y.Y. Lee, E.A.Peterson. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood* 2013; 122:2310-2317.
- N.J. Short, J.M. Connors. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist* 2014; 19(1):82-93



# Valutazione cardiologica e follow-up dei pazienti arruolati nelle sperimentazioni cliniche profit (al fine di ottimizzare lo screening cardiaco nei trials)

Antonio Russo<sup>1</sup>, Enrico Bronte<sup>1</sup>, Antonio Galvano<sup>1</sup>, Giuseppina Novo<sup>2</sup>, Mariangela Ciccacese<sup>3</sup>, Sandro Barni<sup>4</sup>, Paolo Spallarossa<sup>5</sup>, Maurizio Santomauro<sup>6</sup>, Mario Alberto Santomauro<sup>7</sup>, Nicola Maurea<sup>8</sup>.

## 11.1 Introduzione

Nel corso degli anni il miglioramento delle sopravvivenze e quindi la prognosi dei pazienti in ambito oncologico ha determinato un netto ampliamento del piano di sviluppo di nuove molecole da parte delle case farmaceutiche. Tantissimi nuovi farmaci infatti sono stati sviluppati negli ultimi anni in ambito onco-ematologico: terapie a bersaglio molecolare (tra cui inibitori delle tirosin-chinasi), anticorpi monoclonali e immunoterapie. L'obiettivo dell'FDA (Food and Drug Administration) è quello di sostenere la salute pubblica, operando le azioni necessarie a tutela di essa e regolamentando non solo la fase di sviluppo ma anche la fase successiva all'immissione del farmaco in commercio; inoltre FDA garantisce che i farmaci che devono essere approvati siano non solo efficaci, ma anche sicuri.

Ognuno di questi farmaci determina un proprio corredo di eventi avversi, spesso dose-correlati. Tra questi, particolare importanza assume la tossicità cardiovascolare, che può emergere sia in corso di sperimentazione della molecola, sia palesarsi nella fase post-marketing del farmaco, a volte evidenziando anche percentuali di tossicità un poco superiori rispetto a quelle evidenziate in corso di studio.

Ciò è legato anche al fatto che i dati di real-life sono un po' differenti, per via della presenza di pazienti che spesso presentano una o più comorbidità e che quindi assumono uno o più farmaci in aggiunta alla terapia anti-neoplastica. I mezzi attraverso cui vengono riportati i dati di safety farmacologica post-marketing sono MedWatch, un programma di segnalazione e registrazione degli eventi avversi patrocinata dall'FDA, i dati pubblicati in letteratura dai gruppi di lavoro dei vari Centri del mondo, i dati inseriti negli Expanded Access Programs, che comprendono ampie casistiche spesso anche con migliaia di pazienti<sup>1,3</sup>. Inevitabile, pertanto, che l'utilizzo di nuovi farmaci comporti differenti tossicità cardiovascolari che vanno descritte in modo ottimale e prevenute. A oggi, purtroppo, non si dispone di un metodo standardizzato per la valutazione del rischio cardiovascolare che definisca le modalità e i tempi con cui effettuarla in corso di sperimentazioni cliniche<sup>1</sup>.

1. Sezione di Oncologia Medica, Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo

2. Sezione di Cardiologia, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi di Palermo

3. U.O. Oncologia, Ospedale "Vito Fazzi" di Lecce

4. Dipartimento Oncologico ASST BG Ovest, Ospedale Treviglio (BG)

5. Clinica di Malattie dell'apparato cardiovascolare, Ospedale Policlinico San Martino, Genova

6. Dipartimento di Cardiologia, Cardiocirurgia e Emergenze Cardiovascolari, Università degli Studi di Napoli Federico II

7. Data manager Centro di Riferimento Tumori Rari Regione Campania, afferente alla Università degli Studi di Napoli Federico II

8. S.C. Cardiologia, Istituto Nazionale Tumori - IRCCS, Fondazione G. Pascale di Napoli

## 11.2 Importanza dello screening cardiologico in oncologia

La valutazione della tossicità in corso di studio clinico si basa sul documento che stabilisce i criteri per definire gli eventi avversi e il loro grado, CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Bisogna però tenere in considerazione che alcuni di questi sono gravati dalla possibilità di differente stima e interpretazione, in particolare nel grado, da un osservatore all'altro, con il rischio pertanto di sottostimare un evento avverso che si rende evidente in modo chiaro in un momento successivo<sup>1</sup>.

I primi riscontri di cardiotossicità emersi dagli studi sono quelli relativi alle antracicline. Si era infatti registrata intorno agli anni '80-'90 insufficienza cardiaca congestizia (ICH), con percentuali crescenti, al crescere della dose di doxorubicina per metro quadro somministrato. Il danno cardiaco alla base di tale condizione è legato alla produzione di radicali liberi dell'ossigeno e stress ossidativo che conduce ad alterazioni dei miocardiociti. Tali modifiche strutturali sono state determinate biopicamente.

Evidenza che ha condotto a ritenere necessario valutare la funzione sistolica ventricolare sinistra in basale, e monitorarla quindi nel corso del trattamento, aprendo così la via a un nuovo approccio per il monitoraggio cardiovascolare in ambito oncologico<sup>4,6</sup>. Passando attraverso le disfunzioni cardiache registrate con gli agenti anti-HER2, si è giunti ai farmaci sviluppati negli ultimi anni che hanno fatto emergere un più ampio spettro di eventi avversi cardiovascolari quali ipertensione, ischemia miocardica/infarto, eventi tromboembolici, prolungamento del QT, oltre alla già riconosciuta riduzione della FEVS/disfunzione ventricolare. Tra questi farmaci vi sono anticorpi monoclonali anti-VEGF, TKI anti-VEGFR, anti-BRAF<sup>7, 13</sup>.

Inoltre, va tenuto conto del fatto che oggi, quando si parla d'insufficienza cardiaca, non si intende più un'unica entità, ma viene fatta una precisa classificazione che distingue due condizioni:

1. HFpEF, insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione preservata, anche detta insufficienza cardiaca diastolica che si caratterizza per valori di FE  $\geq 50\%$ ;
2. HFrEF, insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione ridotta, anche detta insufficienza cardiaca sistolica, che si caratterizza per valori di FE  $\leq 40\%$ .

Vi sono poi altre due condizioni che si pongono in una situazione intermedia tra queste due, che sono:

- a. HFpEF *borderline* con valori di FE compresi tra 41 e 49%;
- b. HFpEF *migliorata*, che identifica quei pazienti con FE  $>40\%$ , che rientrano precedentemente nel gruppo di pazienti HFrEF.

Le due condizioni HFpEF e HFrEF hanno una distribuzione 50 e 50. Questo aspetto risulta degno di nota, poiché spesso i valori di FE, e di funzionalità cardiaca più in generale, sono inseriti nei criteri di inclusione e/o esclusione di uno studio clinico. Peraltro, sottolinea come non siano

solamente le drastiche riduzioni dei valori della FE a configurare un problema cardiologico<sup>14,16</sup>.

Un'altra recente opzione terapeutica per il trattamento dei tumori solidi sono i farmaci immunoterapici, anche noti come "inibitori dei checkpoints del sistema immunitario". Si tratta di farmaci che sono stati utilizzati inizialmente per il trattamento del melanoma metastatico ma il cui uso è ormai in larga espansione, tanto che attualmente sono utilizzati in molti tumori solidi. Tali agenti interagiscono con specifiche molecole co-stimolatorie o co-inibitorie espresse sulla superficie delle cellule T attivate e, come tali, sfruttano meccanismi di regolazione che governano l'attivazione delle cellule T per rafforzare la risposta immunitaria contro le cellule tumorali e ridurre al minimo l'invasione del tumore. Sono state sviluppate molecole immunomodulatorie del CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) e del PD-1 (programmed cell death protein-1) pathway. Tra questi ultimi, Pembrolizumab e Nivolumab sono anticorpi monoclonali umani che bloccano il legame del ligando a PD-1, portando alla attivazione delle cellule T.

I dati provenienti da modelli animali suggeriscono che la modulazione delle vie di PD-1 e di CTLA-4 possono portare a tossicità cardiovascolare immuno-mediata, principalmente sotto forma di miocardite autoimmune. È però descritta anche una larga varietà di effetti cardiotossici come insufficienza cardiaca, cardiomiopatia, arresto cardiaco e fibrosi del miocardio<sup>17,18</sup>.

In accordo con i dati preclinici, la miocardite autoimmune è stata registrata in pazienti in trattamento con entrambe le terapie, sia anti-CTLA4 sia anti-PD-1<sup>19,20</sup>.

L'esperienza attuale riguardo gli eventi avversi cardiovascolari legati a queste classi di farmaci è tuttavia limitata a lavori scientifici su pochi pazienti; sono pertanto necessari studi futuri per identificare i pazienti a rischio di sviluppo di eventi cardiaci avversi immuno-correlati e per determinare strategie di gestione ottimali.

### **11.3 Attuale approccio per lo screening e il follow-up cardiologico in pazienti arruolati in sperimentazioni cliniche**

Le modalità per la stima degli eventi avversi, tra cui quelli cardiovascolari, per un dato farmaco in studio clinico è stabilita in relazione alla farmacodinamica, alla farmacocinetica e quindi alle specifiche caratteristiche della molecola. A oggi, secondo quanto stabilito dalle correnti linee guida, vengono effettuate valutazioni basali per stimare il rischio cardiologico del paziente. Tra queste vi sono: determinazione dei fattori di rischio, misurazione dei valori pressori e più in generale dei parametri vitali, acquisizione del tracciato elettrocardiografico e misurazione della frazione d'eiezione (FE) per ottenere il grado di funzionalità cardiaca. Valutazioni che vengono poi ripetute a intervalli definiti per stabilire l'andamento nel tempo di tale funzionalità<sup>1,3,21</sup>.

Come già visto, tra i primi eventi cardiovascolari avversi registrati vi è stata la riduzione della frazione d'eiezione. Un aspetto importante però è che vanno differenziate funzione sistolica ventricolare sinistra, FE del ventricolo sinistro (FEVS) e disfunzione del ventricolo sinistro. La FEVS rappresenta la stima della funzione contrattile del ventricolo sinistro, e può essere misurata attraverso angiografia con radionuclide (MUGA), ecocardiografia (ECO) e/o risonanza magnetica cardiaca (RMC) (**TABELLA 41**).

Tecnica	Criteri diagnostici attualmente disponibili	Vantaggi	Limitazioni principali
Ecocardiografia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEVS metodica 3D</li> <li>• FEVS metodica 2D di Simpson</li> <li>• GLS</li> </ul>	Riduzione della FEVS >10 punti percentuali a un valore che sia inferiore rispetto ai valori limite normali sono suggestivi di cardi tossicità.  Riduzione relativa del GLS >15% rispetto al basale potrebbe suggerire rischio di cardi tossicità.	Ampia disponibilità. Non esposizione a radiazioni. Valutazione dell'emodinamica cardiaca e delle altre strutture cardiache.	Variabilità inter-osservatore. Qualità dell'immagine. GLS: variabilità tra dispositivi, requisiti tecnici.
Angiografia con radionuclide (MUGA)	Riduzione di >10 punti percentuali della FEVS con un valore <50% identifica i pazienti con cardi tossicità.	Riproducibilità	Esposizione cumulativa a radiazioni. Informazioni su struttura e funzionalità limitate sulle altre strutture cardiache.
Risonanza magnetica cardiaca (RMC)	Tipicamente usata se le altre tecniche non sono diagnostiche o per confermare la presenza di disfunzione ventricolare sinistra se la FEVS ha dei valori borderline.	Accuratezza, riproducibilità. Riconoscimento di fibrosi cardiaca diffusa usando il mapping T1/T2 e la valutazione ECVF.	Disponibilità limitata. Adattamento del paziente (claustrofobia, trattenere il respiro, lunghi tempi di acquisizione delle immagini).
Biomarcatori cardiaci: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troponina I</li> <li>• Troponina I ad alta sensibilità</li> <li>• BNP</li> <li>• NT-proBNP</li> </ul>	Un incremento identifica pazienti che ricevono antracicline che potrebbero beneficiare di un trattamento con ACE-inibitori.  Il ruolo nella sorveglianza routinaria di BNP e NT-proBNP dei pazienti ad alto rischio necessita l'approfondimento con ulteriori studi.	Accuratezza, riproducibilità. Ampia disponibilità. Alta sensibilità.	Evidenze scientifiche insufficienti per stabilire il significato di piccoli incrementi. Risultati variabili con differenti metodiche. Il ruolo della sorveglianza routinaria non è ancora stato chiaramente definito.

**TABELLA 41.** Strumenti diagnostici per la rilevazione della cardi tossicità (modificata da Zamorano et al, European Journal of Heart Failure 2016 - ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity)

Si definisce disfunzione del ventricolo sinistro la riduzione della FEVS di più di 10 punti percentuali o comunque fino a un valore inferiore al 50-53%, oppure la presenza di sintomi di insufficienza cardiaca (IC) in associazione a una riduzione della FEVS<sup>3,22</sup>, tra le tre metodiche elencate, la più utilizzata oggi è l'ECO. Bisogna però tener conto del fatto che la tecnica ecocardiografica, così come le altre, presenta dei limiti, poiché vi è una certa variabilità inter-operatore, con differenze quindi nella stima della FE anche del 6% con la tecnica 3D e del 13% con la tecnica 2D, evidenziando come la tecnica 3D sia più accurata della 2D. Studi hanno dimostrato come cambiamenti nei valori di carico arterioso (Ea) siano associati a disfunzione cardiaca trattamento-correlata CTRCD (cancer therapeutics-related cardiac dysfunction) e alla prognosi nel caso di insufficienza cardiaca. Nello specifico, lo studio del post-carico potrebbe rappresentare uno dei target su cui far leva per una migliore gestione dei pazienti in trattamento con farmaci anti-tumorali.

La RMC va di solito riservata a quei pazienti la cui valutazione cardiaca non può essere effettuata in maniera ottimale attraverso la sola ecocardiografia, per identificare una CTRCD subclinica che l'ecocardiografia non è in grado di misurare (scarsa qualità delle immagini acquisite per finestra acustica non adeguata, misurazione della FEVS controversa), oppure nei casi in cui si è ritenuta necessaria una sospensione del trattamento antineoplastico secondario a CTRCD. Particolarmente utile risulta nei casi in cui vi siano delle masse extra-cardiache che determinano una compromissione funzionale per compressione estrinseca.

Inoltre, la RMC si è recentemente imposta come test non invasivo per la diagnosi di miocardite. La metodica infatti consente di identificare le modifiche a carico del tessuto miocardico già durante la prima fase di infiammazione. Quindi, in relazione a quanto già esposto relativamente al rischio di insorgenza di miocardite immuno-mediata da trattamento immunoterapico, sono ovvie le potenzialità diagnostiche della RMC per la diagnosi di tale tipo di miocardite.

Purtroppo anche tale metodica non risulta scevra da limiti poiché non è possibile effettuarla nei casi in cui il paziente sia claustrofobico; risulta inoltre possedere minor flessibilità, disponibilità e un più alto costo se comparata all'ecocardiografia. Un punto di forza però di tale metodica è la possibilità di valutare la presenza di fibrosi nel tessuto miocardico che invece non è misurabile attraverso l'ecocardiografia<sup>1,3,22-25</sup>.

L'ipertensione è un altro fattore di particolare importanza, specialmente nello studio dei farmaci anti-angiogenici (tra cui Bevacizumab, Ramucirumab, Aflibercept e i TKI anti-VEGFR come Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib). Il meccanismo eziopatogenetico si basa sulla presenza di disfunzione endoteliale associata con la riduzione della biodisponibilità dell'ossido nitrico e con l'incremento della produzione renale e vascolare di endotelina, l'incremento del tono vascolare, il decremento nella densità del microcircolo e la microangiopatia renale trombotica. Tale evento può risultare essere a sé stante o può embricarsi con altri eventi avversi

## Valori normali per la diagnosi di QT lungo utilizzando la formula di Bazett

	Sesso maschile	Sesso femminile
Normale	<430 msec	<450 msec
Borderline	430-450 msec	450-470 msec
Prolungato	>450 msec	>470 msec

**TABELLA 42.** Valori di QTc utilizzando la formula di Bazett.

e in particolare con la riduzione della FEVS. Per tale motivo è necessario acquisire un valore basale della pressione arteriosa e rivalutarla a ogni accesso effettuato, per somministrare la terapia oncologica, presso la Struttura Ospedaliera di afferenza<sup>26-28</sup>.

Tra i possibili eventi cardiovascolari che si verificano nel corso dello sviluppo di una molecola, la storia degli studi clinici oncologici ha insegnato che un ruolo non marginale è svolto dal ritardo della ripolarizzazione cardiaca, la cui manifestazione elettrocardiografica è il prolungamento dell'intervallo QTc. La contrazione del cuore dipende essenzialmente dal flusso di ioni sodio, calcio e potassio attraverso i rispettivi canali presenti sulla membrana delle cellule del miocardio. Alterazioni del flusso di questi ioni si traducono in alterazioni dell'attività elettrica del cuore con conseguente aumento del rischio di aritmie, che possono mettere a repentaglio la vita del paziente. In particolare, il prolungamento del tratto QTc dell'ECG, che dipende da un ritardo nella ripolarizzazione dei ventricoli dovuto a un'inibizione del flusso degli ioni potassio e a un ritardo nell'inattivazione dei canali del sodio, predispone a una forma di tachicardia ventricolare potenzialmente fatale nota come Torsione di punta (TdP)<sup>29-33</sup>.

Questa tachicardia ventricolare polimorfa, detta "a torsione di punta" per il suo peculiare aspetto morfologico all'ECG, nella sua forma meno grave termina spontaneamente in 5-30 secondi, dopo aver dato luogo a una breve vertigine o a una sincope. Nella sua forma più grave essa degenera invece rapidamente in fibrillazione ventricolare e quindi in morte improvvisa, a meno che non vi sia un pronto intervento di defibrillazione. La TdP inizia generalmente in presenza di un intervallo QT prolungato, solitamente oltre i 500 ms, e è frequentemente preceduta dalla sequenza nota come corto-lungo-corto. Questa sequenza comprende una pausa che allunga ulteriormente l'intervallo QT e facilita il raggiungimento di soglia da parte di un'attivazione elettrica nota come "early after depolarization" (EAD), che può dar inizio a una tachicardia ventricolare con il meccanismo noto come "triggered activity". Le aritmie che dipendono da questo meccanismo vanno sotto il nome di Sindrome del QT Lungo (LQTS) acquisita. Il fatto che la TdP raramente compaia quando il QTc è inferiore a 500 ms ha notevole importanza pratica, in quanto un aumento di 10-15 ms in un soggetto con QTc normale prima della terapia

ha scarsissime probabilità di scatenare aritmie pericolose. La situazione cambia ovviamente se il paziente è portatore di alterazioni genetiche, peraltro non comuni, che predispongono a risposte abnormi in presenza di farmaci che bloccano la corrente IKr. Il meccanismo d'azione comune a tutti i farmaci che possono provocare TdP è costituito dal blocco della corrente ripolarizzante al potassio nota come IKr. Questa corrente è una delle più importanti nel far completare il processo di ripolarizzazione ventricolare e il suo blocco, parziale o totale, si traduce in un allungamento della durata del potenziale d'azione e quindi nella durata dell'intervallo QT. Tale allungamento rappresenta il passaggio essenziale che predispone all'insorgenza della TdP e è quindi evidente come ogni farmaco che abbia fra le sue azioni farmacologiche quella di bloccare la corrente IKr abbia anche la potenzialità di causare TdP. Nel nostro caso, purtroppo, un ampio numero di farmaci utili in oncologia ha un'attività di blocco della corrente IKr. Normalmente, la ripolarizzazione del miocardio si adatta alla frequenza cardiaca. Al suo incremento, il tessuto muscolare del cuore rimane costantemente eccitabile ma completamente ripolarizzato prima della successiva depolarizzazione. Questo previene l'incompleta ripolarizzazione e di conseguenza la possibilità che insorga un'aritmia. Nella sindrome del QT lungo questo non avviene. Per calcolare un QT dovremo quindi correggerlo per la frequenza cardiaca: da tale calcolo si ottiene il QTc. Il QTc infatti è la correzione del QT in base alla frequenza cardiaca; si basa su una formula di Bazett elaborata nel 1920:  $QTc = QT/RR^{1/2}$  in secondi. Questa formula è perfetta con una frequenza cardiaca tra i 60 e i 100 Bpm; nel caso in cui la frequenza cardiaca non rientri in questo range possiamo utilizzare la correzione esponenziale di Fredericia  $QTc = QT/RR^{1/3}$ . Quella di Bazett è comunque la correzione ancora più utilizzata dagli elettrocardiografi in commercio. La sindrome da QTc allungato raramente è idiopatica (associata a specifiche mutazioni genetiche); per lo

#### QTc intervallo correlato al grado di tossicità

Grado di prolungamento QTc	Definizione
Grado I	QTc >450 – 470 ms
Grado II	QTc >450 – 500 ms o >60 ms sopra la linea di base
Grado III	QTc >500 ms
Grado IV	QTc >500 ms; segni o sintomi pericolosi per la vita (sincope, shock, ipotensione, aritmia, scompenso cardiaco)
Grado V	Morte

**TABELLA 43.** Gradi di tossicità in relazione all'intervallo QTc.

Comuni criteri di terminologia per eventi avversi v3.0 (CTCAE), prolungamento QT QTc >500 millisecondi o variazione >60 millisecondi rispetto al basale: sono i comuni criteri utilizzati quale indice di cardiotoxicità

più è legata all'assunzione di farmaci che interferiscono con i flussi ionici attraverso questi canali.

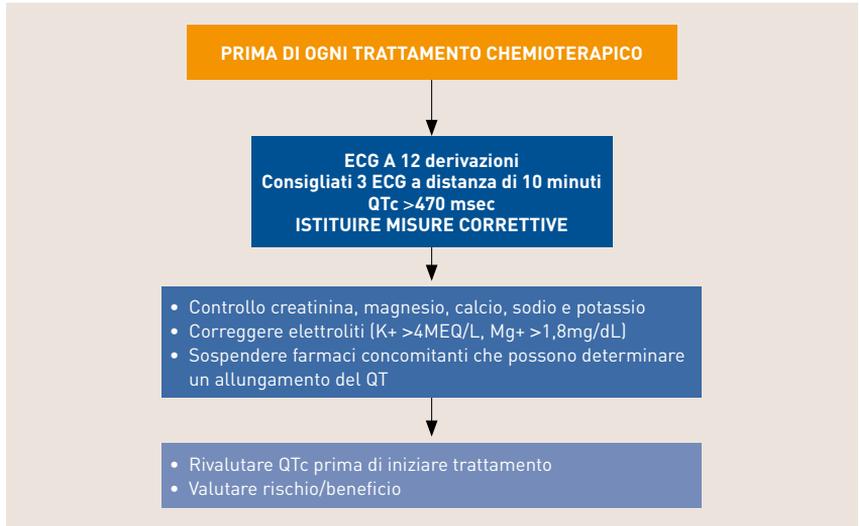
Il sesso femminile, la presenza di patologie cardiache preesistenti (es. insufficienza cardiaca congestizia, bradicardia, ipertrofia del ventricolo sinistro), alterazioni elettrolitiche (ipokaliemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia), età avanzata rappresentano comunque fattori predisponenti che possono aumentare il rischio aritmogeno e costituiscono situazioni di particolare cautela. Diverse classi di farmaci utilizzati in oncologia, strutturalmente non correlate le une alle altre, sono state associate a un prolungamento del tratto QTc e, in alcuni casi, singoli principi attivi sono stati ritirati dal commercio a causa della frequenza con cui avevano indotto questo effetto (TABELLA 44).

Agente anti-tumorale	Prolungamento medio QT (ms)	Incremento QTc > 60 ms (%)	QTc > 500 ms (%)	Torsade de Pointes (%)
<b>Antracicline</b>				
Doxorubicina	14	11 - 14	NA	NA
<b>Inibitori istone deacetilasi</b>				
Depsipeptide	14	20-23.8	NA	NA
Varinostat	<10	2.7 - 6	<1	NA
<b>TKI (inibitori tirosin-chinasici)</b>				
Axitinib	<10	NA	NA	NA
Bosutinib	NA	0.34	0.2	NA
Cabozantinib	10 - 15	NA	NA	NA
Crizotinib	9 - 13	3.5	1.3	NA
Dasatinib	3 - 13	0.6 - 3	<1.4	NA
Lapatinib	6 - 13	11	6.1	NA
Nilotinib	5 - 15	1.9 - 4.7	<1.2	NA
Pazopanib	NA	NA	2	<0.3
Ponatinib	<10	NA	NA	NA
Sorafenib	8 - 13	NA	NA	NA
Sunitinib	9.6 - 15.4	1-4	0.5	<0.1
Vandetanib	36	12 - 15	4.3 - 8	Descritto, % NA
Vemurafenib	13 - 15	1.6	1.6	Descritto, % NA
<b>Altri</b>				
Arsenico triossido	35.4	35	25 - 60	2.5

**TABELLA 44.** Farmaci anti-tumorali associati a prolungamento del QTc e Torsade de Pointes (modificata da Zamorano et al, European Journal of Heart Failure 2016 - ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity).

**FIGURA 29**

Indagini strumentali e di laboratorio da applicare prima del trattamento chemioterapico.

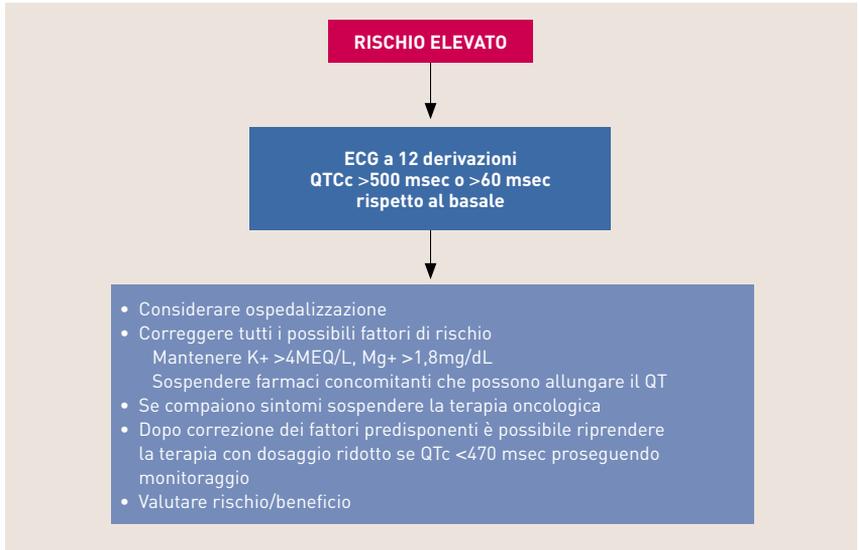


Il rischio aritmogeno, inoltre, può aumentare in seguito a interazioni fra farmaci. Il caso più ovvio è quello in cui vengono associati due farmaci che possiedono entrambi la capacità di prolungare il QTc, come avviene ad esempio quando a una terapia cronica con un antiaritmico si aggiunge una terapia, anche a breve termine, con un macrolide. Ma può accadere anche che un farmaco che prolunga il QTc venga associato a un altro farmaco che ne inibisce il metabolismo epatico da parte del sistema del citocromo P450 (ad es. antimicotici azolici, antiretrovirali, SSRI) con il conseguente aumento della concentrazione plasmatica. Pertanto, prima di prescrivere un farmaco anticancro di cui sia nota la capacità di indurre un prolungamento del tratto QTc, si dovrebbe tenere conto di una serie di fattori che riguardano sia il ruolo terapeutico del farmaco sia le condizioni del paziente. Per quanto riguarda il farmaco, occorrerà considerare innanzitutto la presenza o meno di alternative ugualmente efficaci ma con un miglior profilo di sicurezza. Per quanto riguarda il paziente occorrerà valutare la presenza di eventuali fattori che possono predisporre a un maggior rischio di sindrome da QTc allungato, o la presenza di una storia personale o familiare (es. una storia di episodi di sincope in età infantile o giovanile, casi in famiglia di morte improvvisa in giovane età) che possano porre il dubbio diagnostico di sindrome genetica, sospetto che può essere confermato mediante l'esecuzione di un ECG. Nella popolazione con anamnesi negativa e senza fattori di rischio predisponenti, l'esecuzione indiscriminata di un solo ECG (prima di iniziare la terapia con un farmaco che prolunga il tratto QTc) non è giustificata perché il mancato riscontro di anomalie del tracciato elettrocardiografico non rappresenta di per sé una garanzia di sicurezza.

In uno studio clinico, pertanto, è importante valutare se vi è un'influenza da parte della molecola sul processo di ripolarizzazione cardiaca

**FIGURA 30**

Raccomandazioni nei pazienti a rischio elevato di aritmie.



e laddove vi sia, si ritiene necessario stabilire quale sia il limite oltre il quale determina un effetto farmacologico su esso. Il cut-off limite del QTc è di circa 60 msec di prolungamento rispetto al basale. Va comunque tenuto conto del fatto che vi è una certa variabilità di questi valori, legata a diversi fattori: cambiamenti posturali, ritmo circadiano, assunzione di cibo e interazioni farmacologiche, queste ultime due legate all'attività degli enzimi epatici di metabolizzazione (sistema dei citocromi, es. CYP3A4, CYP2D6), o a quella dei trasportatori (es. glicoproteina P)<sup>21,29</sup>.

Nei pazienti a rischio elevato di aritmie, nel setting ospedaliero durante l'infusione dei farmaci antitumorali è raccomandato il monitoraggio dell'ECG con apparecchi di telemetria ECG Holter a 12 derivazioni. Inoltre, considerando che gli effetti di alcuni farmaci antitumorali si possono slatentizzare anche a distanza dalla somministrazione, nei pazienti a rischio elevato potrebbe essere utile anche un monitoraggio domiciliare tramite l'impianto di un microregistratore sottocutaneo ECG Holter (Implantable Loop Recorder).

Esistono al momento 3 modelli diversi. Il dispositivo ha un peso inferiore a 3 gr. e una lunghezza di 4 cm, una capacità ECG di memoria fino a 59 minuti e è compatibile con la diagnostica MRI a 1,5 T e 3 T. Contiene algoritmi per la classificazione delle aritmie atriali, in particolare diagnostica per Burner, fibrillazione atriale, frequenza ventricolare durante fibrillazione atriale, attività paziente, frequenza notturna e diurna, HRV. Il dispositivo è in grado, attraverso un comunicatore che viene consegnato al paziente, di monitorare il ritmo anche durante il sonno e di segnalare eventuali alert al centro cardiologico di monitoraggio<sup>34, 35</sup>.

Nel corso degli anni i bio-marcatori sono stati sempre più studiati, anche se a oggi non è stato definito un preciso timing con cui misurarli nella pratica clinica; per di più, non vengono misurati in corso di speri-

mentazioni cliniche profit di farmaci in corso di sviluppo. La mancanza di definite linee guida per la gestione cardiovascolare negli studi clinici relativi a settori medici non correlati all'ambito cardiovascolare, e la consapevolezza che in tali studi la valutazione degli eventi e degli endpoints cardiovascolari viene effettuata da medici non cardiologi, di altre specialità, ha condotto alla creazione di un documento nato dalla collaborazione tra FDA e CSRC (Cardiac Safety Research Consortium). In tale documento, gli autori definiscono alcuni punti chiave da seguire affinché si possa rendere omogenea la valutazione di eventi avversi cardiovascolari nel corso di studi per lo sviluppo di nuovi farmaci. Tra questi vi sono:

- a. preferire una valutazione prospettica di un evento piuttosto che effettuare una valutazione retrospettiva;
- b. ognuno dei ricercatori dovrebbe rivedere l'evento cardiovascolare in modo indipendente, senza cioè condizionamenti da parte degli altri ricercatori, con la possibilità di riferirsi a revisori che abbiano ampia esperienza nell'area interessata dall'evento avverso;
- c. effettuare la stima di un evento con il supporto di mezzi come la CRF (case report form), che, presentando al ricercatore specifiche domande, possa consentire una maggior accuratezza nella descrizione dell'evento;
- d. definizione di eventi cardiovascolari non precedentemente evidenziati nel corso della sperimentazione, in particolare se vi è un forte razionale biologico che lo giustifichi o se vi è eterogeneità nelle caratteristiche;
- e. tenere in considerazione specie negli studi internazionali della variabilità inter-regionale<sup>36</sup>.

#### **11.4 Ottimizzare la gestione cardiologica del paziente oncologico arruolato in sperimentazioni cliniche**

La definizione dell'ipertensione arteriosa ha determinato la rivisitazione delle valutazioni eseguite secondo i criteri CTCAE. Tali criteri includevano la valutazione esclusiva in termini di severità, mentre i criteri di valutazione utilizzati in cardiologia sono stati stabiliti in accordo con i criteri JNC (Joint National Committee), che comprendono i parametri di gestione dell'ipertensione. Non tutti gli studi registrati in ambito oncologico prevedono la valutazione dell'ipertensione secondo questi criteri; da ciò deriva che, nei trials clinici relativi a nuovi farmaci, i criteri CTCAE risultano insoddisfacenti non solo nell'identificazione dell'ipertensione ma anche nel definire un evento avverso solo in funzione della sua gravità; non esistono correlazioni con la durata temporale di tali eventi avversi e con l'evoluzione temporale degli stessi, né esistono questionari compilati dai pazienti in assenza di item definiti ma basati esclusivamente sui cosiddetti PRO (Patient Reported Outcome). Definire e classificare in maniera sistematica l'ipertensione ha dimostrato in alcuni trials di avere un probabile effetto predittivo di risposta terapeutica. Per tale motivo risulta

necessario, all'avvio di una sperimentazione, stabilire un sistema univoco di valutazione dell'evento ipertensivo, laddove si presenti. Recentemente sono stati presentati dati in riferimento all'Apatinib, un nuovo inibitore del VEGF studiato nel tumore mammario avanzato, che hanno mostrato come la presenza dell'ipertensione incida sull'outcome del paziente. Negli studi non venivano utilizzati criteri congiunti per la valutazione dell'ipertensione<sup>37-40</sup>.

Oggi alcuni studi clinici in ambito oncologico non prevedono la valutazione ECO e quindi la misurazione della FEVS. Ciò è legato al fatto che nelle fasi pre-cliniche e in quelle cliniche iniziali non si registra tossicità in tal senso e/o le caratteristiche farmacodinamiche della molecola non lasciano presagire tossicità in tal senso. Utile però sarebbe eseguire misurazioni seriate ecocardiografiche alla luce di quanto esposto in precedenza. Infatti, il fatto che non vi sia una riduzione della FEVS non configura la mancanza di un danno. Inoltre, una freccia in più all'arco dell'ecocardiografia per la valutazione del danno cardiaco subclinico è rappresentata dalla misurazione degli indici di deformazione miocardica – strain, strain rate e twist – la cui riduzione è stato dimostrato come preceda la riduzione della FEVS. Alcuni studi hanno infatti registrato una riduzione del global longitudinal strain (GLS), che viene di solito misurato mediante ecocardiografia speckle-tracking (STE), in pazienti sottoposti, ad esempio, a trattamenti con le antracicline e/o trastuzumab. Si sta consolidando tra gli esperti l'idea che il GLS sia il parametro di deformazione ottimale per evidenziare precocemente un danno subclinico. Necessaria risulta quindi una valutazione basale prima dell'avvio del trattamento anti-tumorale. Si ritiene infatti che siano clinicamente significative riduzioni del valore di >15% dal livello basale, mentre riduzioni di <8% non risultano clinicamente significative<sup>22, 24, 25, 41</sup>.

Un ruolo potrebbero assumere all'interno degli studi clinici anche quei marcatori detti "d'immagine", che vanno cioè valutati sulla base delle immagini di tecniche strumentali. Tra questi si annovera il Coronary Artery Calcium (CAC) Score, che va a quantificare i livelli di calcificazione delle arterie coronarie. Il CAC score può essere utilizzato come marcatore nell'identificazione di pazienti particolarmente a rischio per lo sviluppo di eventi cardiovascolari, dando indicazioni per una migliore gestione diagnostico-terapeutica del paziente, in relazione ai fattori di rischio del paziente stesso, in particolare ipertensione e età<sup>3,42</sup>.

Di non minor importanza risulta, inoltre, la valutazione della funzione endoteliale, a oggi poco studiata all'interno dei trials clinici in ambito oncologico. Questo anche in considerazione del fatto che una disfunzione endoteliale è alla base dello sviluppo o della de-stabilizzazione di una placca. Le metodiche che risulterebbero utili a tal fine sono:

- a. lo studio della dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale, che si correla strettamente con la dilatazione flusso-mediata delle arterie coronarie, prevedendo in tal modo gli eventi cardiovascolari di lungo termine.

- b. una valutazione eco-colordoppler delle arterie carotidi, che vada a integrare il dato ecocardiografico.

Tali metodiche assumono una maggiore forza se si tiene conto del fatto che sono non invasive, a basso costo e ripetibili<sup>3,43,44</sup>.

In riferimento a quanto esposto relativamente alla valutazione del QTc, risulta importante registrare e descrivere qualsiasi evento avverso che sia legato a un prolungamento del QTc e valutare tutti i possibili fattori di rischio che hanno contribuito all'insorgenza di quell'evento, come ad esempio effettuare una valutazione genotipica per sindromi del QT lungo. Vanno registrate le condizioni che aumentano rischio aritmico e comorbidità, come insufficienza cardiaca congestizia, ipokaliemia, assunzione di farmaci pro-aritmici. Come emerso da alcuni studi, la valutazione del QTc deve prevedere la "ER analisi" (Exposure Response analysis) per valutare il reale effetto del farmaco sul QTc. Molto importante risulta anche la fase post-marketing del farmaco, poiché eventi come TdP, arresto cardiaco, morte cardiaca improvvisa o aritmie ventricolari possono rendersi evidenti solo su popolazioni di pazienti più ampie<sup>3,21,45</sup>.

L'infiammazione e il coinvolgimento dei pathways trombotici svolgono un importante ruolo nella patogenesi vascolare (vasculopatia aterosclerotica e aterotrombotica, vasculopatia proliferativa, vasculopatia vasospastica). I protagonisti che giocano un ruolo nel determinare la manifestazione di eventi clinici sono: cellule endoteliali, cellule muscolari lisce, piastrine, monociti, proteine per la formazione dei coaguli. Tra i bio-marcatori infiammatori vi sono la proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsCRP) e l'IL-6, che hanno mostrato una stretta correlazione con l'insorgenza di eventi cardiovascolari. Altri biomarcatori che possono avere un razionale nel predire il rischio di eventi cardiovascolari sono: ICAM-1 solubile, P-selectina solubile, MRP-14<sup>3,46,47</sup>. I biomarkers più studiati oggi in ambito oncologico sono la troponina I (TnI) e i peptidi natriuretici. TnI è ritenuto il gold standard nella diagnosi del danno miocardico. È stato dimostrato da alcuni studi come l'elevazione dei livelli di TnI esponga i pazienti a un maggior rischio di sviluppare un evento cardiovascolare; inoltre, al crescere dei valori di TnI vi era un incremento direttamente proporzionale nella gravità degli eventi correlati alla terapia oncologica.

All'elevazione dei livelli di troponina si è registrata anche una riduzione proporzionale della FEVS. Il brain natriuretic peptide (BNP) e la sua porzione ammino-terminale (NT-proBNP) sono stati studiati in pazienti sottoposti a chemioterapia; l'incremento di tali valori è strettamente correlato con un innalzamento delle pressioni di riempimento. Anche in questo caso si è evidenziato in alcuni studi che per significativi incrementi di valori vi era proporzionalmente un importante incremento del rischio di sviluppare un evento avverso cardiaco trattamento-correlato.

Va notato però che a oggi non ci sono dati univoci in tal senso, anche in considerazione del fatto che i numeri delle popolazioni in studio sono piccoli. Tali biomarkers appaiono riproducibili, a basso costo, con alto

potere predittivo negativo e non operatore-dipendente come invece è la FEVS. Su questi però non esiste un consensus tra gli esperti. Per tale motivo non sono a oggi inclusi come parametri imprescindibili nell'avvio e nello sviluppo delle sperimentazioni in oncologia. Non vi sono, infatti, evidenze sufficienti per comprendere il significato fisiopatologico dei lievi aumenti della troponina, vi sono variazioni a secondo dei differenti metodi di dosaggio e quindi un monitoraggio di routine non può essere assolutamente consigliato<sup>22,48-51</sup>.

Tra i più recenti biomarcatori, i microRNA (miRNA) circolanti hanno assunto crescente importanza nell'ambito delle patologie cardiovascolari. miR-181, ad esempio, inibisce il processo aterosclerotico e regola il processo di infiammazione delle cellule endoteliali, limitando l'attivazione dell'NF-κB, l'espressione dei geni di infiammazione e l'accumulo di leucociti<sup>3,52</sup>.

L'inserimento nei protocolli di studio clinico di uno o più di questi biomarcatori potrebbe consentire una migliore gestione della tossicità nel momento in cui il farmaco venga approvato e entri regolarmente in commercio.

In aree geografiche in cui le strutture ospedaliere accolgono un ampio bacino d'utenza, ma che a volte non dispongono delle necessarie attrezzature o del personale dedicato, potrebbe giovare il supporto della tecnologia. L'avanzamento tecnologico, infatti, ha portato negli anni allo sviluppo di sofisticate attrezzature elettroniche con la possibilità di effettuare anche esami diagnostici a distanza con supporti robotizzati. Uno studio ha anche valutato la fattibilità di un consulto cardiologico attraverso un'ecocardiografia a distanza robot-assistita su un piccolo gruppo di pazienti evidenziando come da un lato non venisse inficiata la qualità del consulto e dall'altro vi fosse un buon livello di soddisfazione da parte dei pazienti<sup>53</sup>.

### **11.5 Il punto di vista degli esperti**

In considerazione di quanto finora esposto è evidente che esistono potenziali rischi nella valutazione della cardiotossicità durante la conduzione di un trial clinico per lo sviluppo di un farmaco in ambito oncologico. La tossicità cardiovascolare clinica dei farmaci infatti non sempre è predittibile (o prevedibile) da studi in vitro o effettuati su animali; da ciò potrebbe derivare che la tossicità clinica del farmaco non verrebbe adeguatamente caratterizzata prima che l'approvazione regolatoria dello stesso farmaco avvenga. Inoltre non sarebbero adeguatamente studiate e esplorate quelle strategie di trattamento atte a contrastare l'evento avverso cardiovascolare. L'effetto finale di tutto ciò sarebbe che potenziali problematiche cardiovascolari rimangano sconosciute nei farmaci in studio e in quelli di successiva generazione.

L'FDA ha definito, nel recente workshop dedicato a questo tema, quali siano i passaggi non clinici propedeutici alla definizione di safety cardiovascolare da adottare nei trials clinici per lo sviluppo di nuovi farmaci

in oncologia. Studi non clinici in vivo e in vitro (ICH S9 – International Conference of Harmonization) devono in prima battuta:

- a. definire il livello di rischio potenziale e elucidarne il meccanismo;
- b. identificare i casi in cui vadano garantiti studi di safety cardiovascolare e si definisca la tempistica di esecuzione degli stessi.

Questi devono essere impiegati:

1. come studi propedeutici allo sviluppo di farmaci impiegati per patologie oncologiche life-threatening;
2. per fornire raccomandazioni su tipologia e tempistica di studi non clinici, specifici per lo sviluppo di un dato farmaco anticancro;
3. come propedeutica a studi per lo sviluppo di piccole molecole (small molecule) e di farmaci sintetizzati secondo i processi della biotecnologia;
4. come garanzia nel facilitare e accelerare lo sviluppo di farmaci antitumorali e proteggere pazienti da eventi avversi prevedibili.

Nel caso in cui tale modello applicato intraveda problematiche cardiovascolari che condurrebbero a rischi aggiuntivi nei trials clinici per lo sviluppo di un farmaco oncologico andrebbero considerati e condotti studi di farmacologia appropriati (ICH7A e/o S7B). I principi su cui si basano gli studi non clinici sono essenzialmente legati allo “SPiT” (Safety Pharm endpoints In Toxicology Trials) che è un acronimo per indicare endpoints di sicurezza farmacologica negli studi di tossicologia. Tale modello consiste in un mix tra sicurezza farmacologica in termini di effetto acuto e tossicologia in termini di esposizione cronica. Questo inoltre viene definito attraverso dei modelli in vivo (ratti) e in vitro con una serie di parametri compositi che tendono a identificare un livello di limite di sicurezza cardiovascolare e un assessment del rischio più definito. Il vantaggio di tale modello è che presenta multipli endpoints su lunghi periodi temporali, gli elementi a sfavore sono rappresentati da: rischio di avere dei falsi segnali; intervallo di tempo non prevedibile per la comparsa di un evento; traslazione su uomo non verificata. Se da una parte la sola dimensione dei CTCAE appare semplicistica per la complessità delle problematiche cardiovascolari possibili e per la molteplicità degli studi clinici in ambito oncologico al momento in corso, i modelli di arricchimento della valutazione di safety cardiovascolare non sono scevri di problematiche.

Nel mosaico della Cardio-Oncologia, un tassello significativo potrebbe essere riservato alle analisi genetiche e allo studio dei polimorfismi che consentano di dare spiegazione delle tossicità e dei relativi meccanismi spesso non ben compresi fino in fondo.

La formazione di un danno cardiovascolare è, come ormai noto, un processo multi-step i cui passaggi possono essere più o meno lunghi, in funzione degli eventuali fattori di rischio già presenti e delle terapie correttive più o meno adeguate messe in atto per ogni passaggio<sup>3, 54, 55</sup>.

Traslando tale algoritmo consolidato di formazione del danno in una

Procedura da effettuare	Visita di screening	Visita 1° mese	Visita 3° mese	Visita 6° mese	Visita 9° mese	Visita 1° anno
Visita generale e anamnesi	•					
Esame obiettivo	•	•	•	•	•	•
Parametri vitali (PAO, FR, FC)	•	•	•	•	•	•
ECG (QT/QTc, PR, QRS)	•	•	•	•		•
ECO (FEVS, GLS)	•		•	•	•	•
Doppler TSA	•			•		•
Dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale	•			•		•

Nota Eeguire RMC laddove necessario.

Nota 1 Effettuare misurazioni aggiuntive, di uno o più di questi parametri, laddove necessario.

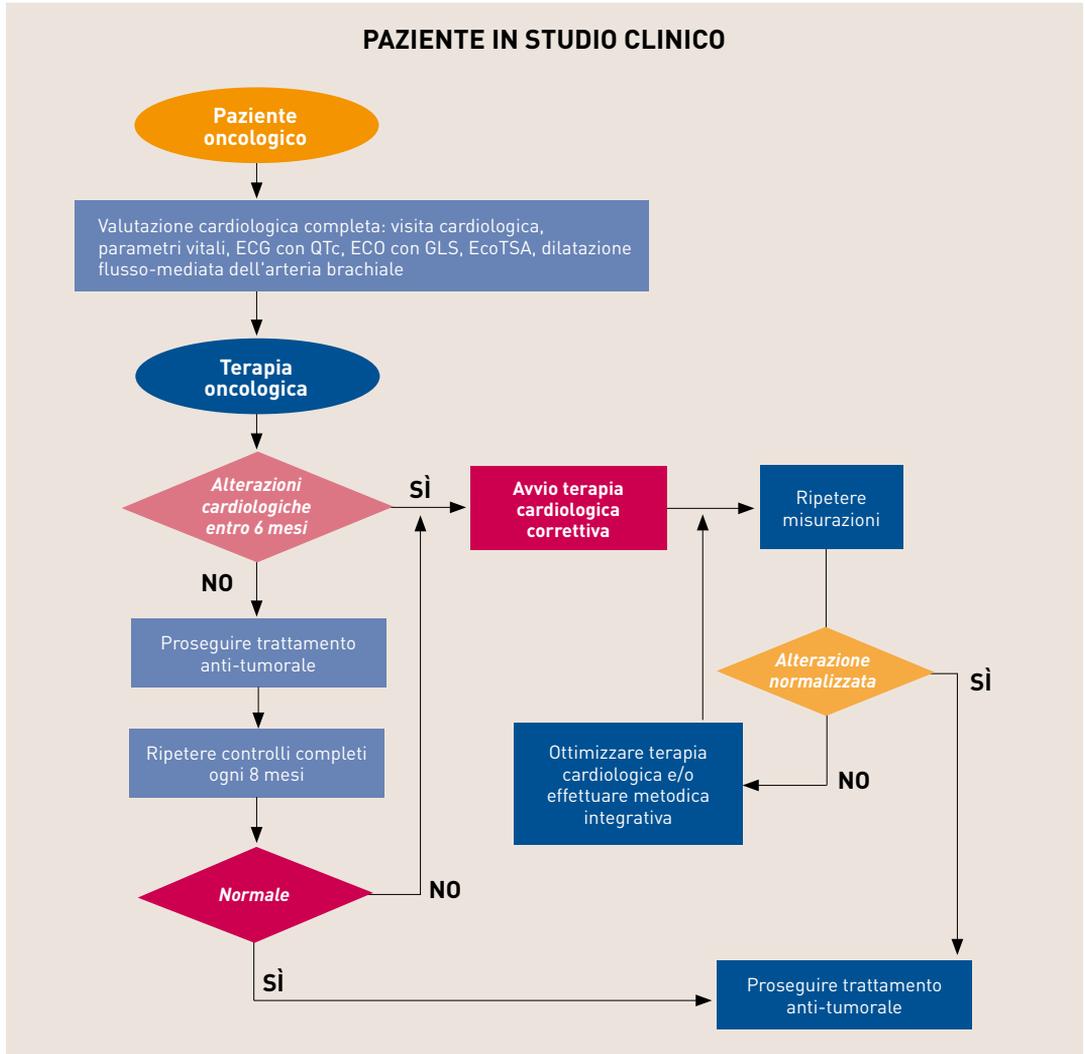
**TABELLA 45.** Valutazione del quadro cardiovascolare in corso di trial clinico.

condizione di trattamento oncologico sarebbe auspicabile, al momento della conduzione di un trial, prevedere, tra i criteri di inclusione cardiovascolare, la somma di un processo a step (una sorta di Index per il paziente) che veda come primo momento la stratificazione del rischio attraverso la definizione certa di fattori di rischio esistenti, imaging (FEVS) e biomarkers; come secondo step l'intervento terapeutico specifico più o meno necessario basato sul rischio definito al baseline rapportato al tipo e alla durata del trattamento oncologico previsto, e da ultimo definire gli outcome cardiovascolari per quel paziente o dei surrogati di outcome che vanno perseguiti e mantenuti durante il tempo del trattamento oncologico.

## 11.6 Conclusioni

Misurare e monitorare la funzione cardiovascolare in ambito oncologico è di fondamentale importanza, se si tiene conto del fatto che i pazienti che un oncologo tratta nella pratica di tutti i giorni rappresentano una popolazione, in media, a rischio cardiovascolare medio-alto. Ciò alla luce del fatto che le malattie cardiovascolari rappresentano nel mondo la prima causa di morte. Con l'incremento delle sopravvivenze in Oncologia, specie in alcuni tipi di tumori, i pazienti potrebbero avere un rischio cardiologico maggiore rispetto a quello oncologico e quindi patologie come insufficienza cardiaca, valvulopatie, vasculopatie o cardiomiopatie possono avere nel lungo termine un impatto prognostico non indifferente.

La valutazione basale e i controlli successivi dei pazienti in protocollo



**FIGURA 31.** Flow-chart della valutazione cardiologica in un paziente in trial clinico.

(e non), sulla base di quanto esposto nel presente capitolo, non risultano di facile definizione e troverebbero certamente giovamento da una valutazione multidisciplinare che coinvolga il/i cardiologo/i di studio clinico, preferibilmente sotto l'egida di un ambulatorio dedicato ai pazienti oncologici in trial clinico profit, un ambulatorio cardio-oncologico per la sperimentazione clinica.

## Bibliografia

- Vaduganathan, M. and V. Prasad, Cardiovascular risk assessment in oncological clinical trials: is there a role for centralized events adjudication? *Eur J Heart Fail*, 2016. 18(2): p. 128-32.
- Murray, A., B. Lee, and M. Radha, Developments in Cancer Treatments, Market Dynamics, Patient Access and Value. *Global Oncology Trend Report*. 2015.
- FDA Public Workshop: Cardiovascular Toxicity Assessment in Oncology Trials.; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm513031.htm>.
- Singal, P.K. and N. Iliskovic, Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 1998. 339(13): p. 900-5.
- Lefrak, E.A., et al., A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*, 1973. 32(2): p. 302-14.
- Sinha, B.K., et al., Adriamycin-stimulated hydroxyl radical formation in human breast tumor cells. *Biochem Pharmacol*, 1987. 36(6): p. 793-6.
- Slamon, D.J., et al., Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 2001. 344(11): p. 783-92.
- Bronte, G., et al., Conquests and perspectives of cardio-oncology in the field of tumor angiogenesis-targeting tyrosine kinase inhibitor-based therapy. *Expert Opin Drug Saf*, 2015. 14(2): p. 253-67.
- Bronte, E., et al., What links BRAF to the heart function? New insights from the cardiotoxicity of BRAF inhibitors in cancer treatment. *Oncotarget*, 2015. 6(34): p. 35589-601.
- Wilke, H., et al., Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(11): p. 1224-35.
- Kabbinavar, F., et al., Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2003. 21(1): p. 60-5.
- Vaklavas, C., et al., Anti-vascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: what are the important clinical markers to target? *Oncologist*, 2010. 15(2): p. 130-41.
- Mackey, J.R., et al., Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol*, 2008. 15(1): p. 24-35.
- Yancy, C.W., 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. *Circulation*, 2013. 128(16): p. e240-327.
- McMurray, J.J., et al., ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 2012. 14(8): p. 803-69.
- Shah, S.J., et al., How to Develop and Implement a Specialized Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Clinical Program. *Curr Cardiol Rep*, 2016. 18(12): p. 122.
- Tivol, E.A., et al., Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*, 1995. 3(5): p. 541-7.
- Love, V.A., et al., CTLA-4 ablation and interleukin-12 driven differentiation synergistically augment cardiac pathogenicity of cytotoxic T lymphocytes. *Circ Res*, 2007. 101(3): p. 248-57.
- Heinzerling, L., et al., Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*, 2016. 4: p. 50.
- Koelzer, V.H., et al., Systemic inflammation in a melanoma patient treated with immune checkpoint inhibitors-an autopsy study. *J Immunother Cancer*, 2016. 4: p. 13.
- FDA. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073153.pdf>.
- Plana, J.C., et al., Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014. 15(10): p. 1063-93.
- Thavendiranathan, P., et al., Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 61(1): p. 77-84.
- Narayan, H.K., et al., Cardiac mechanics and dysfunction with anthracyclines in the community: results from the PREDICT study. *Open Heart*, 2017. 4(1): p. e000524.
- Mookadam, F., et al., Intersection of cardiology and oncology clinical practices. *Front Oncol*, 2014. 4: p. 259.
- Dhaun, N. and D.J. Webb, Receptor tyrosine kinase inhibition, hypertension, and proteinuria: is endothelin the smoking gun? *Hypertension*, 2010. 56(4): p. 575-7.
- Aparicio-Gallego, G., et al., Molecular basis of hypertension side effects induced by sunitinib. *Anticancer Drugs*, 2011. 22(1): p. 1-8.
- Eremina, V., et al., VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*, 2008. 358(11): p. 1129-36.
- Garg, A., et al., Exposure-response analysis of pertuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer: absence of effect on QTc prolongation and other ECG parameters. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013. 72(5): p. 1133-41.

30. Roden, D.M., Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*, 2004. 350(10): p. 1013-22.
31. Jayasinghe, R. and P. Kovoor, Drugs and the QTc interval, in *Aust Prescr*. 2002. p. 63-5.
32. Morganroth, J., R.R. Shah, and J.W. Scott, Evaluation and management of cardiac safety using the electrocardiogram in oncology clinical trials: focus on cardiac repolarization (QTc interval). *Clin Pharmacol Ther*, 2010. 87(2): p. 166-74.
33. Welch, P.A., et al., Effects of enzastaurin and its metabolites on the QT interval in cancer patients. *J Clin Pharmacol*, 2016. 56(1): p. 101-8.
34. Pürerfellner, H., et al., Miniaturized Reveal LINQ insertable cardiac monitoring system: First-in-human experience. *Heart Rhythm*, 2015. 12(6): p. 1113-9.
35. Pachulski, R., et al., Implant evaluation of an insertable cardiac monitor outside the electrophysiology lab setting. *PLoS One*, 2013. 8(8): p. e71544.
36. Seltzer, J.H., et al., Centralized adjudication of cardiovascular end points in cardiovascular and noncardiovascular pharmacologic trials: a report from the Cardiac Safety Research Consortium. *Am Heart J*, 2015. 169(2): p. 197-204.
37. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services, N.I.o.H., National Cancer Institute., Common terminology criteria for adverse events [CTCAE]. 2009: NIH publication no. 09-5410.
38. Chobanian, A.V., et al., The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003. 289(19): p. 2560-72.
39. Hu, X., et al., Multicenter phase II study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Int J Cancer*, 2014. 135(8): p. 1961-9.
40. Thanarajasingam, G., et al., The Imperative for a New Approach to Toxicity Analysis in Oncology Clinical Trials. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107(10).
41. Lang, R.M., et al., Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015. 16(3): p. 233-70.
42. Valenti, V., et al., Long-term prognosis for individuals with hypertension undergoing coronary artery calcium scoring. *Int J Cardiol*, 2015. 187: p. 534-40.
43. Charakida, M., et al., Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Heart J*, 2010. 31(23): p. 2854-61.
44. Di Lisi, D., et al., Anticancer therapy-induced vascular toxicity: VEGF inhibition and beyond. *Int J Cardiol*, 2017. 227: p. 11-17.
45. Caprelsa Clinical Pharmacology review.; Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/022405Orig1s000ClinPharmR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022405Orig1s000ClinPharmR.pdf).
46. Jiang, S., et al., Serum C-reactive protein and risk of cardiovascular events in middle-aged and older chinese population. *Am J Cardiol*, 2009. 103(12): p. 1727-31.
47. Harris, T.B., et al., Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*, 1999. 106(5): p. 506-12.
48. Zamorano, J.L., et al., 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016. 37(36): p. 2768-2801.
49. Cardinale, D., et al., Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*, 2010. 28(25): p. 3910-6.
50. Cardinale, D., et al., Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 2004. 109(22): p. 2749-54.
51. Lenihan, D., et al., Superior Detection of Cardiotoxicity during Chemotherapy Using Biomarkers. 2007: *J Card Fail*. p. S151.
52. Sun, X., et al., Systemic delivery of microRNA-181b inhibits nuclear factor- $\kappa$ B activation, vascular inflammation, and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circ Res*, 2014. 114(1): p. 32-40.
53. Boman, K., et al., Robot-assisted remote echocardiographic examination and teleconsultation: a randomized comparison of time to diagnosis with standard of care referral approach. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014. 7(8): p. 799-803.
54. Yancy, C.W., 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. 62(16): p. e147-239.
55. Aminkeng, F., et al., Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*, 2016. 82(3): p. 683-95.



Sandro Barni<sup>1</sup>, Fausto Petrelli<sup>2</sup>

L'introduzione di nuovi target (immunoterapia in primis) e di nuovi agenti antitumorali ha permesso di espandere l'armamentario terapeutico dei pazienti oncologici arrivando a risultati inattesi in termini di sopravvivenza. L'avvento degli anticorpi anti PD-1 ha permesso, ad esempio, di trasformare il tumore polmonare in una malattia non necessariamente platino-dipendente. Una quota di pazienti (circa il 20%) affetti da melanoma metastatico è ora di fatto lungo sopravvivevole. Le prime linee per il carcinoma del colon retto RAS wild-tipe e per tumore della mammella HER2+ permettono di raggiungere oggi mediane di sopravvivenza di alcuni anni grazie alla disponibilità di nuovi agenti (es. anti-EGFR e pertuzumab) e di una migliore selezione molecolare. Infine, il tumore mammario ER+ e il tumore alla prostata si giovano dell'aggiunta di farmaci anti-CDK-4/6 e dei nuovi antiandrogeni, raggiungendo controlli di malattia nel tempo superiori alla terapia standard. Tutte queste innovazioni hanno portato di fatto a una cronicizzazione della malattia neoplastica tale da creare una fetta di "long term survivors" che per forza di cose necessitano di un monitoraggio di possibili effetti collaterali a lungo termine.

In una review pubblicata su *CA A Cancer journal for clinicians*<sup>1</sup>, Curi-gliano e collaboratori dell'Istituto Europeo di Oncologia hanno esaurientemente illustrato le principali forme di cardiotossicità degli agenti antineoplastici (chemioterapici e non) descrivendo anche le principali modalità di rilevazione e monitoraggio del danno cardiaco (troponina e peptide natriuretico) e i principi di terapia cardiologica, sostenendo l'importanza dell'integrazione tra cardiologia e oncologia nella pratica clinica.

## 12.1 Studi di cardio-prevenzione, lungo sopravvivevoli e tossicità a lungo termine

In una meta-analisi pubblicata agli inizi del 2016, un gruppo italiano ha stimato essere circa il 3% il plateau di rischio di cardiotossicità severa osservata con trastuzumab nel tumore mammario. L'analisi è stata eseguita su 58 studi clinici prospettici e non, includendo circa 30.000 donne<sup>2</sup>.

L'analisi ha rivelato come la cardiotossicità sia stata più elevata nelle

1. Dipartimento Oncologico ASST BG OVEST Ospedale Treviglio (BG)

2. U.O. Oncologia - ASST Bergamo Ovest di Treviglio (BG)

fumatrici (5,3%), nelle pazienti dislipidemiche (3,9%), nelle pazienti con indice di massa corporea  $\geq 25$  (6,5%), nelle diabetiche (6,2%), nelle ipertese (5,5%), e nelle pazienti con storia positiva di malattia cardiaca (19,1%). Ne deriva che l'analisi dei fattori di rischio intrinseci al soggetto trattato appare di importanza cruciale per stimare il rischio cardiologico atteso col trattamento oncologico.

In realtà, in uno studio su pazienti trattati con trastuzumab nella pratica clinica in Lombardia (n=681), altri autori hanno osservato percentuali di tossicità a 2 anni di oltre il 4%, quindi maggiore rispetto a quanto riportato nei trials clinici randomizzati<sup>3</sup>. D'altro canto, nell'ambito della farmacoprevenzione lo studio MANTICORE, che ha randomizzato pazienti in trattamento adiuvante con trastuzumab a perindopril, bisoprololo o placebo, ha dimostrato come, seppur tali trattamenti abbiano protetto il ventricolo sinistro dal calo atteso della frazione di eiezione, non hanno però influito sul rimodellamento del ventricolo sinistro trastuzumab-mediato che era l'endpoint primario dello studio<sup>4</sup>.

Per concludere, le linee guida ASCO hanno rivisto e aggiornato l'argomento prevenzione/monitoraggio dei lungo sopravvissuti in una pubblicazione sul *Journal of Clinical Oncology* del dicembre 2016<sup>5</sup>. In queste linee guida vengono definiti i pazienti a rischio, le misure di prevenzione del rischio e di monitoraggio pre- e post-terapia. Il messaggio che passa è che diventa fondamentale implementare da subito misure preventive individuando prima dell'avvio del trattamento i soggetti più a rischio.

Infine, recentemente è stata pubblicata anche una meta-analisi di 19 studi sul rischio di cardiotoxicità dei trattamenti ormonali adiuvanti nel tumore della mammella<sup>6</sup>. Il rischio relativo con gli inibitori dell'aromatasi sarebbe leggermente superiore (+19% rispetto al tamoxifene). Questo dato non deve sollevare troppi allarmismi, in quanto gli autori concludono che tale rischio sarebbe unicamente da imputare al minor rischio cardiovascolare (effetto protettivo) del tamoxifene.

## 12.2 Nuovi farmaci e nuove forme di tossicità

In un numero di novembre 2016 il *New England Journal of Medicine* pubblicava il case report di 2 pazienti con melanoma metastatico che hanno sviluppato una miocardite (T-cell mediata) fulminante in corso di trattamento con nivolumab e ipilimumab<sup>7</sup>. Gli autori riportano una incidenza di 0.27% di tali eventi calcolata dai report di farmacovigilanza con l'uso di questa combinazione. La cardiotoxicità da checkpoint inibitori appare un evento nel complesso raro anche con l'uso di anti-PD-1 in monoterapia.

In una delle più grosse casistiche retrospettive derivate dal database di 6 grossi centri ad alto volume per l'uso di immunoterapia, sono stati descritti 8 casi di cardiotoxicità dopo trattamento con nivolumab, ipilimumab o pembrolizumab<sup>8</sup>. Si sottolineava da parte degli autori l'importanza del precoce riconoscimento e trattamento con steroidi, soprattutto

per i pazienti a più alto rischio cardiovascolare. Un'interessante analisi sistematica di 251 case reports di tossicità con immunoterapia (95% dei quali melanomi in terapia con ipilimumab [93%] o nivolumab e pembrolizumab [7%]) gli eventi cardiaci sono stati 2 (0.9%)<sup>9</sup>. In un position paper pubblicato su *Annals of Oncology* da Champiat e collaboratori si elencano la miocardite e lo scompenso cardiaco come possibili eventi rari da immunoterapia. In particolare, essi sono da sospettare in caso di segni/sintomi di insufficienza cardiaca e/o aritmia<sup>10</sup>.

Il carcinoma prostatico è tra le neoplasie quella che si è avvantaggiata maggiormente dei nuovi avanzamenti terapeutici. La terapia ormonale (inclusi i nuovi agenti abiraterone e enzalutamide) rappresenta ancora il trattamento primario sia nella fase ormonosensibile sia nella malattia resistente alla castrazione. Tali trattamenti, anch'essi gravati da effetti collaterali noti e prevedibili, hanno suscitato dubbi circa la sicurezza cardiologica, in particolare per quando riguarda abiraterone.

Nuovi trattamenti si sono inoltre resi disponibili (degarelix) e nuove modalità hanno oggi preso piede (trattamenti intermittenti) nella malattia ormonosensibile, dove è sempre dibattuto il rischio cardiovascolare da deprivazione androgenica.

I nuovi trattamenti sono associati a minor o uguale rischio cardiovascolare rispetto agli standard precedenti? Partiamo da abiraterone, un moderno antiandrogeno che agisce sulla pathway surrenalica della sintesi androgenica. Per il suo peculiare meccanismo d'azione sono state sollevate preoccupazioni circa la sua sicurezza cardiovascolare in pazienti a rischio cardiovascolare noto. In una serie di 51 pazienti con fattori di rischio vascolare preesistente (prevalentemente ipertensione), il gruppo dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano ha osservato come in un arco di 2 anni nessun evento cardiaco si fosse manifestato e che gli eventi avversi più frequentemente riportati fossero stati di grado 1-2, in particolare ritenzione di liquidi (18%), ipertensione (16%) e astenia (16%)<sup>11</sup>.

Parlando di castrazione chimica, l'uso di degarelix (antagonista dell'LHRH) potrebbe essere potenzialmente utile nei pazienti cardiologici. In una meta-analisi di 5 studi randomizzati che confrontavano degarelix con analoghi dell'LHRH, pur con notevoli limitazioni intrinseche agli studi (limitato follow up e basso numero di pazienti), degarelix è risultato associato a un numericamente ma non significativamente ridotto rischio di effetti collaterali cardiovascolari gravi (1.6 vs 3.6%; odds ratio=0.55, 95% CI: 0.26-1.14, P>0.1) rispetto ai bracci standard<sup>12</sup>.

Infine, il tema assai dibattuto della terapia ormonale intermittente nel carcinoma prostatico. Pur non volendo entrare nel dibattito sull'efficacia, pare d'obbligo valutare il potenziale vantaggio in termini di tossicità della modalità intermittente rispetto a quella continuativa. In una meta-analisi da poco pubblicata e che ha incluso i dati di 6 studi (4.810 pazienti) pubblicati tra il 2009 e il 2015, non è stata osservata alcuna differenza significativa tra braccio intermittente e braccio continuativo in termini di eventi cardiovascolari (risk ratio 0,95; 95%CI 0,83-1,08) e eventi tromboembolici

(risk ratio 1,05; 95%CI 0,85-1,3)<sup>13</sup>. Veniva osservata solamente una differenza marginalmente significativa per quanto riguarda la mortalità cardiovascolare (risk ratio 0,85; 95%CI 0,71-1).

Per concludere, oggi i nostri pazienti vivono di più e probabilmente meglio. Tuttavia sappiamo ancora relativamente poco degli eventi avversi tardivi e delle tossicità cumulative dei nuovi farmaci antineoplastici. In generale un paziente lungo sopravvivate dopo una diagnosi di tumore del polmone o della mammella ha un più alto rischio cardiovascolare rispetto a controlli non oncologici<sup>14</sup>, e questo rischio aumenta in presenza di altri fattori di rischio come ipertensione, diabete e dislipidemia. Inoltre, nei lungo sopravvivalenti oncologici un evento cardiovascolare riduce la percentuale di sopravvivenza a 8 anni rispetto a controlli senza storia di cancro (60 vs 80%).

Queste considerazioni sottolineano e rafforzano ulteriormente alcuni concetti:

1. il rischio cardiovascolare di un paziente oncologico lungo sopravvivate è di per sé più elevato rispetto a un soggetto sano
2. questo rischio può aumentare in funzione di altri fattori di rischio cardiovascolare noti
3. la prevenzione e il monitoraggio di tali fattori di rischio è di per sé un obiettivo preventivo e terapeutico
4. il follow-up cardiaco è di pari, o anche maggiore, importanza del follow up oncologico nell'incidere sull'outcome finale della patologia neoplastica
5. la registrazione di ogni evento avverso serio precoce e tardivo è di inestimabile importanza per accrescere la conoscenza dei nuovi farmaci in termini di tossicità.

La cardio-oncologia racchiude in sé tutti questi obiettivi.

## Bibliografia

1. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jul;66(4):309-25.
2. Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, D'Amico R, Blandizzi C, La Vecchia C, Negri E, Moja L. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med*. 2016 Feb;11(1):123-40.
3. Rossi M, Carioli G, Bonifazi M, Zambelli A, Franchi M, Moja L, Zambon A, Corrao G, La Vecchia C, Zocchetti C, Negri E. Trastuzumab for HER2+ metastatic breast cancer in clinical practice: Cardiotoxicity and overall survival. *Eur J Cancer*. 2016 Jan;52:41-9.
4. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, Pagano JJ, Chow K, Thompson RB, Vos LJ, Ghosh S, Oudit GY, Ezekowitz JA, Paterson DI. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 28;JCO2016687830.
5. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, Dent S, Douglas PS, Durand JB, Ewer M, Fabian C, Hudson M, Jessup M, Jones LW, Ky B, Mayer EL, Moslehi J, Oeffinger K, Ray K, Ruddy K, Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 5;JCO2016705400.
6. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Al-Qurashi S, Torabi N, Bouganim N, Suissa S, Azoulay L. Cardiotoxicity of Aromatase Inhibitors and Tamoxifen in Post-Menopausal Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Oncol*. 2016 Dec 20.

7. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, Hicks M, Puzanov I, Alexander MR, Bloomer TL, Becker JR, Slosky DA, Phillips EJ, Pilkinton MA, Craig-Owens L, Kola N, Plautz G, Reshef DS, Deutsch JS, Deering RP, Olenchok BA, Lichtman AH, Roden DM, Seidman CE, Korolnik IJ, Seidman JG, Hoffman RD, Taube JM, Diaz LA Jr, Anders RA, Sosman JA, Moslehi JJ. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1749-1755.
8. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, Husain AN, Tajmir-Riahi A, Tawbi H, Pauschinger M, Gajewski TF, Lipson EJ, Luke JJ. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016 Aug 16;4:50.
9. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *PLoS One*. 2016 Jul 29;11(7):e0160221.
10. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, Cauquil C, Chanson P, Collins M, Durrbach A, Ederhy S, Feuillet S, François H, Lazarovici J, Le Pavec J, De Martin E, Mateus C, Michot JM, Samuel D, Soria JC, Robert C, Eggermont A, Marabelle A. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016 Apr;27(4):559-74.
11. Verzoni E, Grassi P, Ratta R, Niger M, De Braud F, Valdagni R, Procopio G. Safety of long-term exposure to abiraterone acetate in patients with castration-resistant prostate cancer and concomitant cardiovascular risk factors. *Ther Adv Med Oncol*. 2016 Sep;8(5):323-30.
12. Sciarra A, Fasulo A, Ciardi A, Petrangeli E, Gentilucci A, Maggi M, Innocenzi M, Pierella F, Gentile V, Salciccia S, Cattarino S. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(27):e3845.
13. Jin C, Fan Y, Meng Y, Shen C, Wang Y, Hu S, Cui C, Xu T, Yu W, Jin J. A meta-analysis of cardiovascular events in intermittent androgen-deprivation therapy versus continuous androgen-deprivation therapy for prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016 Dec;19(4):333-339.
14. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, Douglas PS, Bhatia S, Chao C. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 1;34(10):1122-30.

# CARDIO-ONCOLOGIA

2017

La cardio-oncologia, disciplina finalizzata alla diagnosi, alla prevenzione e/o al trattamento delle complicanze cardiovascolari delle terapie antitumorali, è in continua espansione in considerazione della disponibilità crescente dei trattamenti anticancro e dell'aumento, anche in Italia, del numero di casi prevalenti (numero di persone vive dopo una diagnosi di tumore), pari a oltre 3 milioni e trecentomila stimati per il 2017, con un incremento del 24% rispetto al 2010.

Per tali motivi, il gruppo multidisciplinare di cardio-oncologia, al quale afferiscono le associazioni scientifiche di oncologia e di cardiologia, ha ritenuto necessario continuare la sua attività e approfondire in questo volume altri argomenti rispetto a quelli affrontati nelle precedenti edizioni "Cardio-oncologia 2011-2013" e "Cardio-oncologia 2015".

Sono quindi state prese in esame in questa edizione alcune problematiche che vanno dall'utilizzo delle tecniche diagnostiche per il danno cardiaco, alla valutazione del rischio pre-operatorio, alla gestione dell'ipertensione nel paziente oncologico, nel paziente oncologico anziano fragile e nel paziente con fibrillazione atriale.