

# DOPO IL CANCRO

Il rischio cardiovascolare supera quello di recidive nei sopravvissuti al cancro. Cosa deve conoscere il Cardiologo clinico. Nasce l'Associazione Italiana di Cardio-Oncologia (AICO).

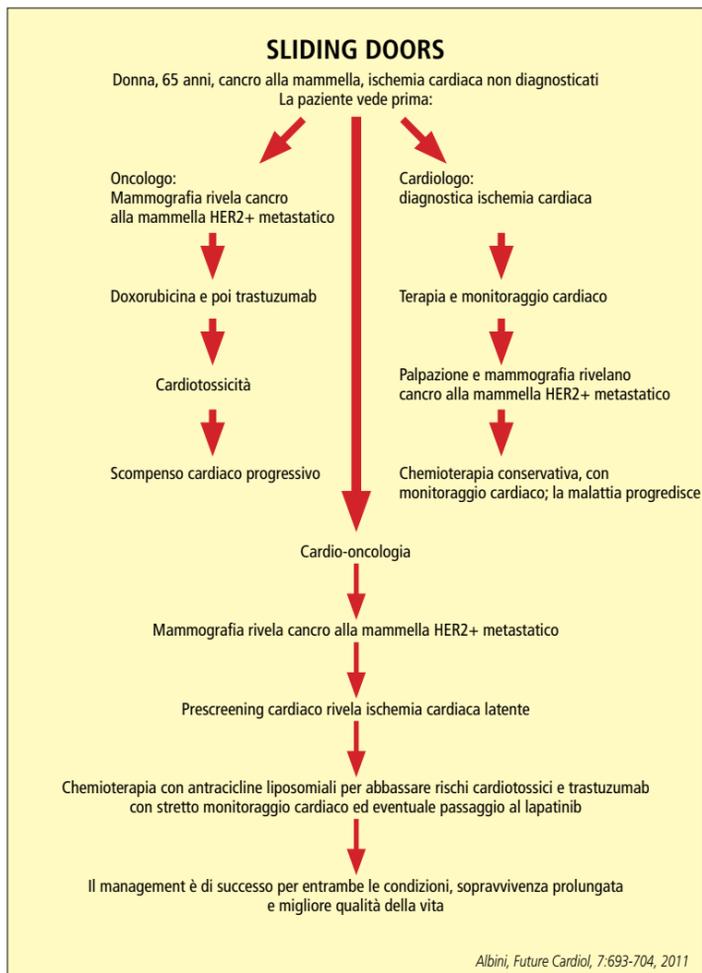


Figura 1. Sliding doors: un esempio di come la gestione del paziente può variare sulla base della prima diagnosi.

All'ultimo Congresso della Società Italiana di Cardiologia, si è svolto il corso formativo di cardio-oncologia che ha visto l'intervento di numerosi esperti nazionali. Il corso ha dimostrato l'interesse anche della Società Italiana di Cardiologia per questa nuova disciplina. La problematica assume maggiore importanza quanto più il tumore

risulta essere curabile e quanto più le terapie farmacologiche e/o chirurgiche sono efficaci. Le nuove terapie oncologiche, allungando di molto la sopravvivenza dei pazienti, hanno fatto sì che alcuni tipi di neoplasie si comportino ora come una malattia cronica. I sopravvissuti al cancro rappresentano uno dei pro-

blemi prioritari nel management dei pazienti oncologici. In molti dei sopravvissuti, il rischio di malattie cardiovascolari è più elevato della recidiva di cancro. L'interesse della comunità scientifica alla nuova disciplina della cardio-oncologia è dimostrata, oramai, dalla presenza di corsi o di relazioni sulla cardio-oncologia in quasi tutti i convegni cardiologici e oncologici di importanza nazionale o internazionale. A tal riguardo, è da sottolineare la nascita di una nuova società scientifica, l'Associazione Italiana di Cardio-Oncologia (AICO), che vanta già parecchi iscritti e della quale è in corso l'organizzazione delle sezioni regionali. L'argomento comunque più interessante è quello legato alla diagnosi e al management degli effetti cardiotoxici delle nuove terapie biologiche (target therapy). Si stima che 28 milioni siano le persone affette da cancro nel mondo; in Italia, 1.5 milioni hanno avuto un'esperienza di cancro e 800 mila sono le persone che sono considerate lungo sopravvissuti. Negli Stati Uniti, ben 7 milioni sono i pazienti oncologici trattati con farmaci potenzialmente cardiotoxici. Strettamente legato al significato di cardio-oncologia è il concetto di "sliding doors" che è un esempio di come la gestione del paziente può variare sulla base della prima diagnosi; c'è il rischio che la gestione del paziente sia differente se il paziente si rivolge prima ad un Oncologo o ad un Cardiologo (Figura 1). Il titolo di un nostro recente lavoro "le donne sopravvivono al cancro alla mammella, ma si ammalano di scompenso cardiaco: luci e ombre della target therapy" (Journal of Cardiovascular Medicine 2010, 11: 861-868), indica quanto sia importante l'approccio cardio-oncologico, poiché si rischia di guarire la paziente dal cancro ma di farla ammalare di scompenso cardiaco. I farmaci biologici possono pro-

vocare insufficienza cardiaca, disfunzione sistolica ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa e trombosi con un'incidenza anche più alta rispetto alle antracicline e ai vecchi farmaci. Le problematiche sono legate essenzialmente ai farmaci inibitori del VEGF (vascular endothelial growth factor), ai farmaci bloccanti il recettore HER2 e a vari inibitori delle tirosino-chinasi (TKI) che possono provocare l'allungamento del QT (Figura 2). Per quanto riguarda il problema emergente dell'allungamento del tratto QT, molti sono i farmaci oncologici che possono provocarlo, come mostrato nella Figura 3, ma vi è sicuramente l'influenza di terapie farmacologiche concomitanti e di problematiche cliniche in relazione alla terapia per il cancro o preesistenti; l'NCI (National Cancer Institute) ha stabilito dei precisi gradi di tossicità per quanto riguarda il prolungamento del QTc in corso di terapia, che sono utilizzati nei trial clinici in oncologia. **Inibitori VEGF (farmaci antiangiogenici).** Il problema principale è legato all'effetto antiangiogenico di questi farmaci, tramite il blocco del VEGF. Il bevacizumab, che è un anticorpo monoclonale (mAB), provoca l'inibizione del VEGF (vascular endothelial growth factor) mentre il sunitinib, il sorafenib ed altri TKI bloccano i recettori del VEGF (VEGRs) (Figura 4). Nei vari studi eseguiti, l'incidenza di ipertensione arteriosa varia molto, fino a raggiungere il 45% dei pazienti. Così come anche l'insufficienza cardiaca può costituire un problema ed è proprio il sunitinib che, per il suo effetto di inibizione multi-target delle tirosino-chinasi, può provocare scompenso cardiaco nel 8-15% dei pazienti. Per quanto riguarda il meccanismo dell'ipertensione, esso è legato al blocco dell'ossido nitrico sintetasi che provoca riduzione della produzione

di ossido nitrico a cui fa seguito vasocostrizione e conseguente sviluppo di ipertensione. Come abbiamo visto in un recente lavoro, l'ipertensione si sviluppava nel 47% della popolazione dopo solo 4 cicli di sunitinib e, in questa serie di pazienti, il 28% aveva una riduzione assoluta della frazione di eiezione di almeno il 10% e nel 19% dei pazienti di almeno il 15%. Non c'è necrosi, non c'è infarto, è sicuramente una patologia diversa da quella delle antracicline. Un concetto emergente è che l'ipertensione potrebbe essere un marker farmacodinamico di risposta alla terapia. Recentemente è stato visto come i pazienti, che sviluppavano ipertensione arteriosa nel corso di terapia con bevacizumab, avevano una migliore sopravvivenza. Pertanto, è stato proposto, da alcuni autori, un paradigma teorico (Tabella 1) per cui nei pazienti con genotipo cosiddetto di tipo A, che presentano incrementati livelli funzionali di VEGF, ci si aspetta una buona risposta tumorale; in tali pazienti, la pressione arteriosa aumenterà e si potrà verificare una riduzione della frazione di eiezione, diversamente dal paziente di tipo B in cui i livelli funzionali di VEGF sono bassi, non ci si aspetta una buona attività antitumorale e la frazione di eiezione e la pressione arteriosa non si modificheranno. Le cose miglioreranno sicuramente in futuro perché l'Oncologo ha scoperto la preipertensione, ormai ben nota da molti anni ai Cardiologi. Nel 2009, l'NCI ha stabilito i nuovi criteri di tossicità per quanto riguarda gli effetti ipertensivi delle terapie oncologiche e, quindi, solo dal 2009 gli Oncologi hanno indicato la preipertensione come primo grado di tossicità mentre, in precedenza, per il primo grado di tossicità bisognava aspettare che la pressione arteriosa salisse fino a valori di 150-100 mmHg e, addirittura, non era consi-

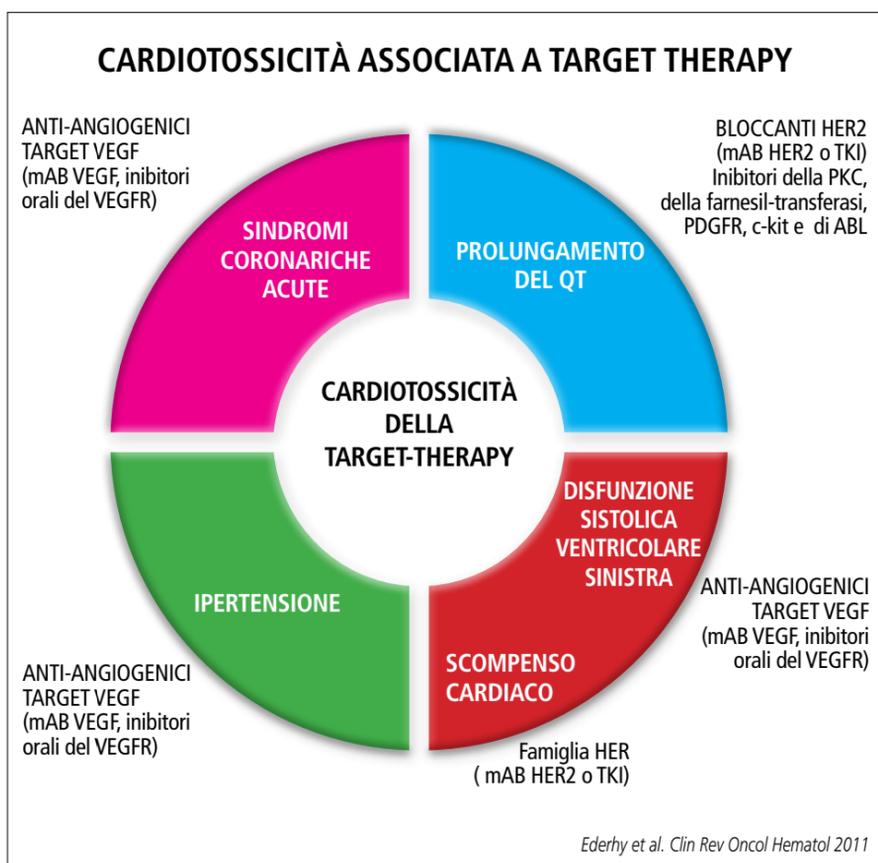


Figura 2.

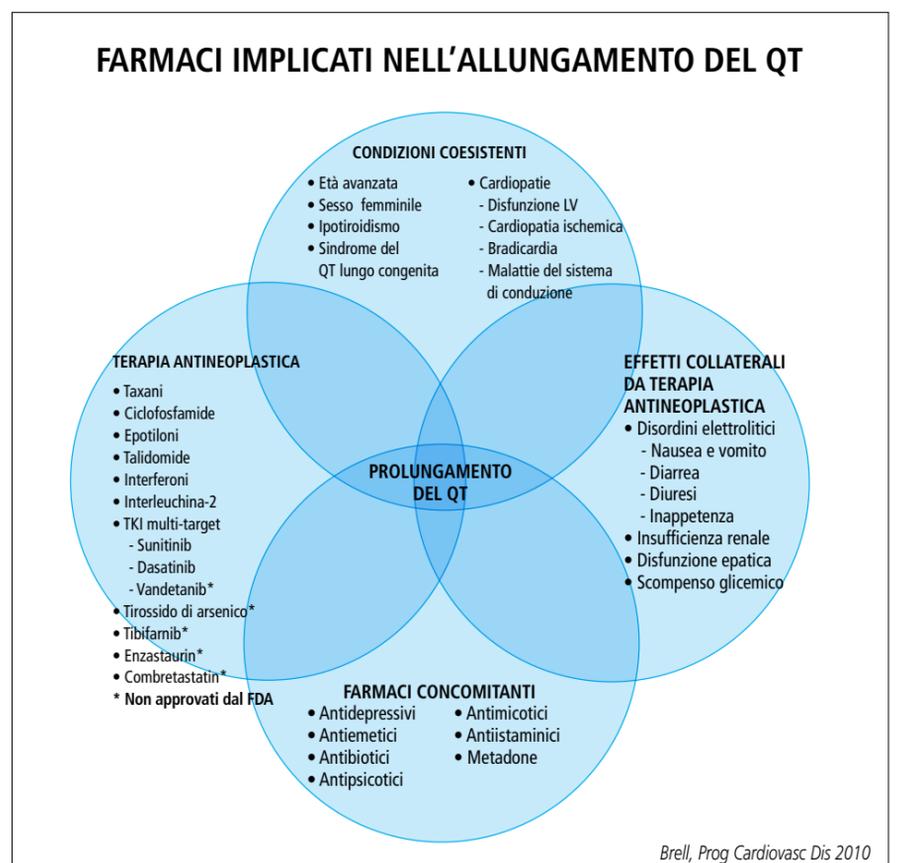


Figura 3.

# CI VUOLE CUORE

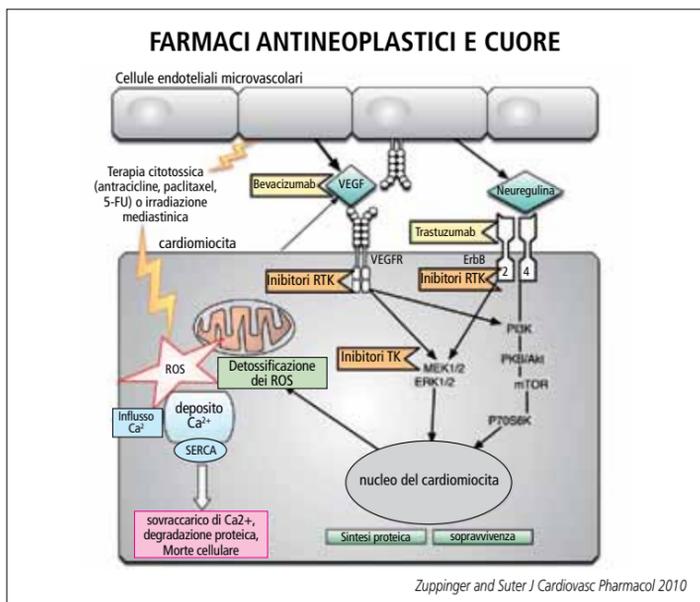


Figura 4.

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

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

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

Vaklavas C et al. The Oncologist 2010

Tabella 1.

gliato l'intervento terapeutico. È intuitivo pensare come, nel futuro, con una riduzione più aggressiva dei valori della pressione arteriosa, ci sarà anche un'incidenza minore di eventi cardiaci avversi. È stato elaborato recentemente un algoritmo di management per il trattamento dell'ipertensione indotto da questi farmaci inibitori dell'angiogenesi in cui è raccomandato l'utilizzo di farmaci anche nel caso in cui il paziente abbia una pre-ipertensione associata a fattori di rischio cardiovascolare, prima di iniziare il trattamento anti-angiogenico.

**Farmaci inibitori di HERB2.**

HERB2 è un recettore tirosinico chinasi, membro della famiglia dell'EGFR (endothelial growth factor receptor), overespresso in più del 20% di tumori al seno, mentre nel cuore l'attivazione HERB2 costituisce un potentissimo meccanismo di compenso che diminuisce l'apoptosi, favorisce l'ipertro-

fia e modula l'espressione genica nel cardiomiocita (Figura 4). L'incidenza della disfunzione ventricolare sinistra con il trastuzumab, che è il capostipite di questi farmaci, varia dal 4-7% al 27% quando si somministrava in concomitanza all'antracicline (uso ormai abbandonato); il lapatinib, una piccola molecola TKI, è associato con un più basso rischio di disfunzione cardiaca. Diversamente dalle antracicline, il trastuzumab ha effetti reversibili, in assenza di grosse modifiche a livello ultrastrutturale. Anche un nuovo anticorpo monoclonale, il pertuzumab, ha un'incidenza di disfunzione cardiaca simile a quella associata al trastuzumab. Quali sono i fattori di rischio per queste terapie? A differenza del punto di vista tradizionale che considerava fattori di rischio l'età estrema della vita, l'uso di antracicline, la bassa frazione d'eiezione, la terapia radiante, il diabete e l'ipertensione, il

nuovo concetto è che fattore di rischio è ogni entità che ha precedentemente danneggiato il cuore o ogni entità che rende il cuore più suscettibile ad un insulto successivo.

Nei trial effettuati con il trastuzumab in terapia adiuvante, l'incidenza di insufficienza cardiaca era inferiore al 4% con percentuale di disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica che raggiungeva anche il 15-20%, in alcuni bracci di questi trial. Nel registro retrospettivo **ICARO (Italian Cardio-oncological Network, 2010)** sulla cardiotoxicità della terapia con trastuzumab nella vita reale abbiamo riscontrato una cardiotoxicità nel 26% delle pazienti.

La tossicità da trastuzumab è reversibile nel 80% dei casi, ma c'è un 20% in cui la frazione di eiezione non recupera e il Cardiac Advisory Board (CAB), che ha valutato i 73 pazienti che avevano raggiunto gli end point cardiaci nello studio **HERA (HERceptin Adjuvant trial)**, ha individuato un 19.2% che purtroppo aveva una prognosi sfavorevole.

Il tempo di somministrazione è probabilmente molto importante. Una più alta incidenza di insufficienza cardiaca si riscontrava nei trial in cui il trastuzumab si somministrava insieme o subito dopo le antracicline (Figura 5). Come vedete in figura 5, nell'HERA, in cui il trastuzumab era somministrato a 90 giorni dalle antracicline, l'incidenza di insufficienza cardiaca era <1%. Cosa succede? Il meccanismo è spiegato nella figura 6; come potete vedere in figura 6a, le antracicline provocano un danno ossidativo che favorisce l'apoptosi e la necrosi, l'up-regulation di HERB2 viene attivato come meccanismo di compenso per favorire la riparazione cellulare, mentre invece (Figura 6b) se il trastuzumab blocca questa pathway di sopravvivenza cellulare, viene favorita l'apoptosi e la necrosi. Per quanto riguarda l'identificazione precoce della tossicità, non ci sono evidenze certe in letteratura sull'utilità della troponina, mentre sono sempre più numerosi i lavori che confermerebbero che il tissue doppler e lo strain possono invece svelare modifiche precliniche della contrattilità e della deformazione miocardica nei pazienti in trattamento con trastuzumab, così come d'altra parte abbiamo puntualizzato in una recente lettera pubblicata sul Journal of the American College of Cardiology, anche in considerazione dei nostri studi recenti effettuati con 2D-speckle tracking nel topo. Inoltre, in questo tipo di tossicità, abbiamo riscontrato un aumento del collagene, espressione di sviluppo di fibrosi a livello cardiaco, a significare quanto questo danno non sia da sottovalutare rispetto a quello da antracicline.

Il management ottimale del paziente con disfunzione ventricolare sinistra deve prevedere un intervento farmacologico precoce. Purtroppo, solo nei pazienti sintomatici con frazione d'eiezione ≤55% post-chemioterapia viene iniziata la terapia farmacologica (ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, beta bloccanti) in aderenza alle linee guida, mentre solo una minoranza dei pazienti asintomatici con frazione d'eiezione ≤55% riceve un trattamento adeguato. L'uso precoce della terapia cardiovascolare è particolarmente importante anche considerando il fatto che sono in corso trial che studiano

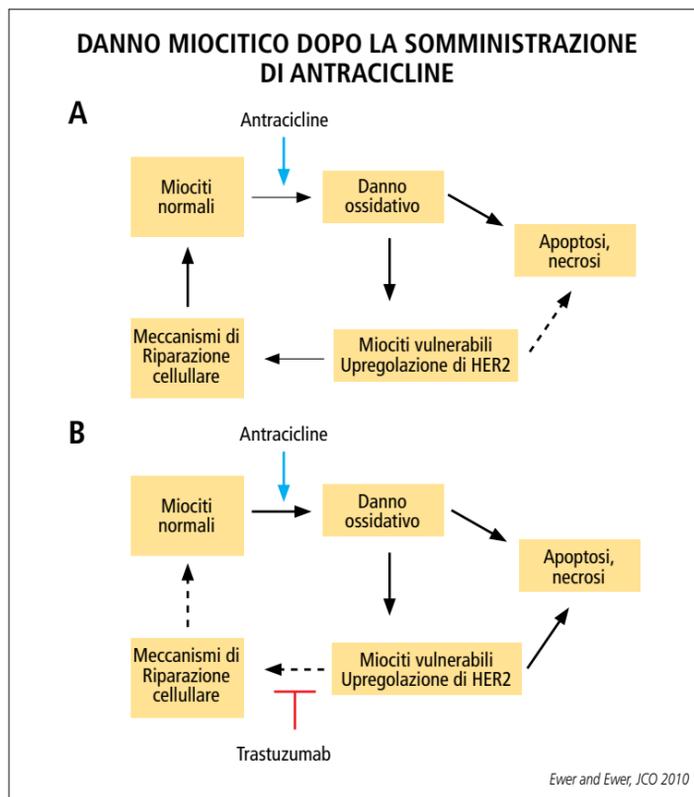


Figura 6.

l'effetto in prevenzione primaria dei beta bloccanti, ACE-inibitori e sartani nelle pazienti prima di iniziare il trattamento con trastuzumab. Per concludere, gli inibitori di VEGF e di HER2 sono una promessa reale per il trattamento delle neoplasie ma hanno un definito potenziale cardiotoxicico. La collaborazione tra Cardiologo e Oncologo è ormai un obbligo e deve includere la riduzione efficace dei fattori di rischio, il trattamento aggressivo dell'ipertensione in pazienti trattati con inibitori di VEGF, una stretta vigilanza dei sintomi dell'insufficienza cardiaca, specialmente nei pazienti ad alto rischio. Sicuramente, le nuove metodiche ecocardiografiche, come

lo studio dello strain longitudinale e radiale e circonferenziale, potranno esserci utili in futuro per l'identificazione precoce della cardiotoxicità. Arriverete a Napoli dal 29 al 31 marzo.

**Nicola Maurea**  
Direttore Struttura Complessa di Cardiologia I.N.T. Fondazione Pascale - Napoli  
Presidente Nazionale Associazione Italiana di Cardio-Oncologia (AICO)  
**Giovanna Piscopo**  
Biotecnologo  
Struttura Complessa di Cardiologia I.N.T. Fondazione Pascale - Napoli

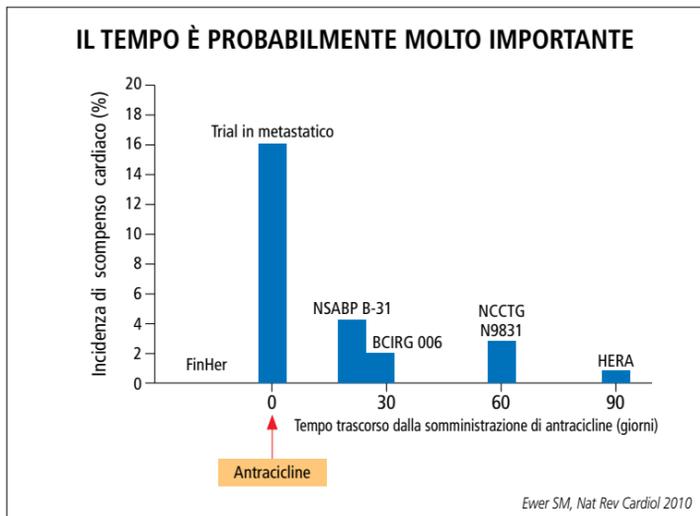


Figura 5. Vi può essere un'elevata incidenza di scompenso cardiaco nei trial che prevedono somministrazione di trastuzumab in associazione o a breve distanza da antracicline.

**AICO** 1° CONGRESSO NAZIONALE AICO  
3° CONGRESSO NAZIONALE DI CARDIOLOGIA

Fisiopatologia e management delle problematiche cardiovascolari in oncologia

Presidenti **Rosario Vincenzo Iaffaioli, Nicola Maurea**

Napoli, 29 - 31 marzo 2012  
Centro Congressi Federico II / Aula Magna Partenope

con il patrocinio di

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA **mcm**  
EVENTI CONGRESSI VIAGGI  
Livia Panico  
Rione Sirignano, 5 - 80121 Napoli  
Tel. 081 7611085/668774 - Fax 081 664372  
info@mcmcongressi.it  
www.mcmcongressi.it

SEGRETERIA SCIENTIFICA  
**Giovanna Piscopo, Antonio Daniele**  
IRCCS Fondazione "G. Pascale"  
Via M. Semmola - 80131 Napoli  
Tel. 081 5903360/5903359  
p.giovanna@email.it - elaffaioli@libero.it

www.aicocardiologia.it