

Si è svolto recentemente, il 2 e 3 maggio di quest'anno a New York, il 1° Workshop "Cardiovascular Disease in Cancer Patient" organizzato dai due più importanti ospedali oncologici del mondo: il Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York e l'M.D. Anderson Cancer Center di Houston. La finalità di tale evento è stata quella di illustrare a Cardiologi ed Oncologi le più recenti novità emerse in letteratura sulla cardiotoxicità delle terapie farmacologiche in oncologia. La problematica della gestione cardiologica dei pazienti affetti da cancro è in forte espansione per due motivi fondamentali: il primo è legato agli effetti collaterali dei farmaci utilizzati dei quali il più importante è la

depressione della funzione contrattile del ventricolo sinistro, il secondo è legato al fatto che ormai, specialmente per alcuni tumori, assistiamo a guarigioni o, perlomeno, a lunghe sopravvivenze, per cui è giunto il momento che Cardiologi ed Oncologi si pongano il problema, anche medico legale, di guarire il cancro ma di non fare ammalare il cuore. Il problema riguarda, quindi, principalmente il cancro della mammella, in particolare l'"early breast cancer" che ha raggiunto, in alcuni centri come nel nostro Istituto, sopravvivenze a 5 anni che arrivano anche al 93%, mentre, purtroppo, la sopravvivenza a 5 anni in caso di insufficienza cardiaca è molto peggiore (Figura 1).

È da sottolineare che negli Stati Uniti vi sono 2,3 milioni di donne che vivono con una storia clinica di cancro della mammella ed hanno una aspettativa di vita sufficiente per essere a rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari. L'incidenza di tale neoplasia è in aumento; ogni anno si ammala nelle donne ed è ben noto che a 50 anni, il 40% ha almeno un fattore di rischio e il 17% due o più fattori di rischio, con ovvia maggiore esposizione a sviluppare malattie cardiovascolari. Sulle basi di queste evidenze è probabile che una notevole percentuale di donne con cancro della mammella, al momento della diagnosi, avrà un rischio significativo di sviluppare malattie cardiovascolari che si aggiunge agli effetti diretti ed indiretti dei trattamenti oncologici. Inoltre, la presenza di fattori di rischio cardiovascolare è un forte fattore predittivo per lo sviluppo di danno cardiovascolare indotto dalla terapie oncologiche. Vi è da aggiungere che, oltre ai molti fattori di rischio associati al cancro della mammella, vi sono da considerare quelli meno conosciuti quali l'obesità e l'inattività fisica. È intuitivo, pertanto, ritenere che l'inattività fisica e l'obesità possano essere più frequenti nelle donne affette da early breast cancer e questo comporta un aumentato rischio di eventi cardiovas-

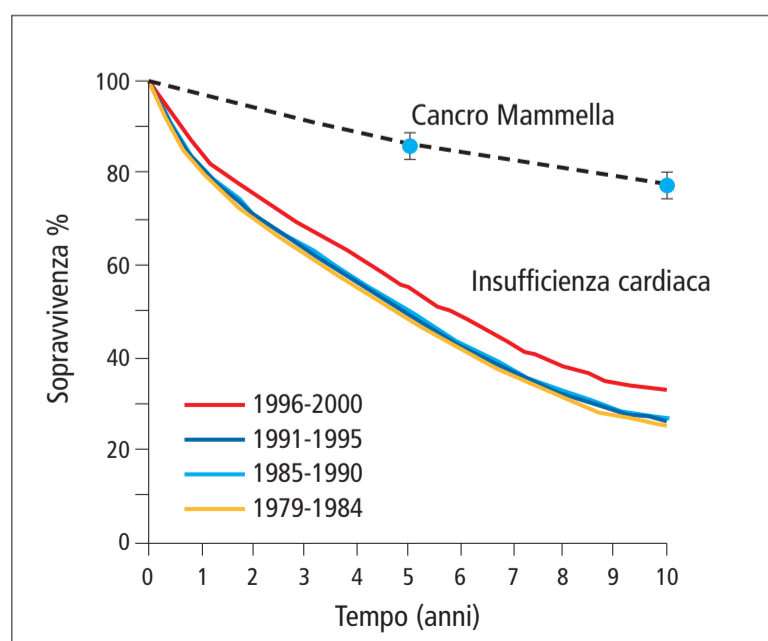


Figura 1. Sopravvivenza nelle donne a 5 anni dopo diagnosi di insufficienza cardiaca paragonata alla sopravvivenza dopo diagnosi di cancro della mammella.

TRA I

lari indipendentemente dagli effetti tossici della terapia oncologica. Lo scopo di questo articolo è quello di esaminare gli effetti cardiovascolari delle terapie per l'early breast cancer in maniera che i Cardiologi clinici possano migliorare il loro approccio preventivo, diagnostico e terapeutico in questa popolazione emergente di nuovi pazienti che hanno un rischio cardiovascolare notevolmente aumentato. La terapia farmacologica in oncologia si avvale da pochi an-

uno dei farmaci utilizzati, il letrozolo, ha evidenziato in un recente studio, il **BIG-1-98**, un aumento significativo dell'incidenza di gravi eventi ischemici e scompenso cardiaco nelle pazienti trattate.

TRASTUZUMAB

L'effetto cardiotossico più importante è costituito dalla disfunzione sistolica del ventricolo sinistro che in alcuni casi può provocare gravi casi di insufficienza cardiaca e anche la morte della paziente. Per

	TIPO I DOXORUBICINA	TIPO II TRASTUZUMAB
• Decorso clinico, risposta alla terapia	• Può stabilizzarsi ma danno permanente e irreversibile	• Alta possibilità di recupero ai valori di base o quasi, in 2-4 mesi (reversibile)
• Effetto dose	• Cumulativo, in relazione alla dose	• Non in relazione alla dose
• Meccanismo	• Formazione di radicali liberi, stress ossidativo	• Blocco recettori HER 2
• Ultrastruttura	• Disarray miofibrillare, necrosi	• Nessun apparente danno ultrastrutturale
• Test cardiaci non invasivi	• Ridotta frazione d'eiezione all'Eco e alla Scintigrafia	• Ridotta frazione d'eiezione all'Eco e alla Scintigrafia
• Ripresa della terapia	• Alta possibilità di disfunzione ricorrente che è progressiva e può evolvere in insufficienza cardiaca intrattabile e morte	• Evidenza in aumento che è possibile somministrare nuovamente il farmaco
• Effetto dello stress sequenziale tardivo	• Alta probabilità di disfunzione cardiaca da stress sequenziale	• Bassa probabilità di disfunzione cardiaca da stress sequenziale

Tabella 1. Confronto tra Cardiomiopatia di I e II tipo.

ni della target therapy (trastuzumab, bevacizumab, sunitinib) che si è aggiunta alla terapia ormonale (tamoxifene e inibitori delle aromatasi) e ai farmaci cosiddetti "tradizionali" vale a dire le antracicline, la ciclofosfamide, i taxani, il 5/FU, la capecitabina. La *target therapy* ha portato enormi benefici per gli effetti positivi sulla riduzione della mortalità e sull'aumento della sopravvivenza libera da malattia in queste pazienti ed il suo uso nella pratica clinica è diligente. Gli effetti cardiotossici dei farmaci tradizionali sono abbastanza noti mentre, negli ultimi anni, si è evidenziato che la *target therapy* ha, purtroppo, importanti effetti off-target, dei quali i più importanti sono quelli a carico dell'apparato cardiovascolare. Anche la terapia con un'altra classe di farmaci, gli inibitori delle aromatasi, almeno per quanto riguarda

questa cardiomiopatia provocata dal trastuzumab nel cancro della mammella è stato necessario coniare il termine di cardiomiopatia di II tipo per differenziarla dalla cardiomiopatia di I tipo che è quella provocata dalle antracicline (Tabella 1). Gli effetti di tale terapia, che viene utilizzata nel 25% circa delle donne affette da questa neoplasia, sono stati analizzati in vari trial (**HERA, NSABP B-31, N9831, BCIRG 06**) e in tutti gli studi è stato evidenziato un aumento significativo di scompenso cardiaco clinicamente evidente ed una maggiore percentuale di riduzione asintomatica della frazione d'eiezione (Tabella 2). È stato enfatizzato l'aspetto importante della reversibilità della disfunzione, in cui non sembra esservi un apparente danno ultrastrutturale del cardiomiocita e che ha reso necessario coniare, come prima accennato, il termine di cardiomiopatia

INCIDENZA DELLA CARDIOTOSSICITÀ DA TRASTUZUMAB NEI TRIALS IN ADIUVANTE NEL CANCRO DELLA MAMMELLA

Trial/braccio	% Eventi Cardiaci	% Insufficienza Cardiaca	% Ridotta Frazione d'Eiezione
NSABP B-31 AC/Pacl/Ob AC/Pacl + Tras	0.8 4.1	1.0 5.1	14
NCCTG N9831 AC/Pacl/Ob AC/Pacl + Tras	0.3 3.5		10.8
HERA Chrx /Obs CHrs/Tras	0.06 0.6	0.2 2.1	2,3 7.4
BCIRG 006 AC/Doce/Ob AC/Doce + Tras Doce + Carbo + Tras	0.3 1.6 0.4		9 17.3 8

Modificata da Telli. ML. J Clin Oncol 2007; 25:3525

Tabella 2. Trial con terapia adiuvante.

DUE MALI

Il tumore al seno guarisce ma la donna si ammala di scompenso cardiaco: luci ed ombre della target-therapy.

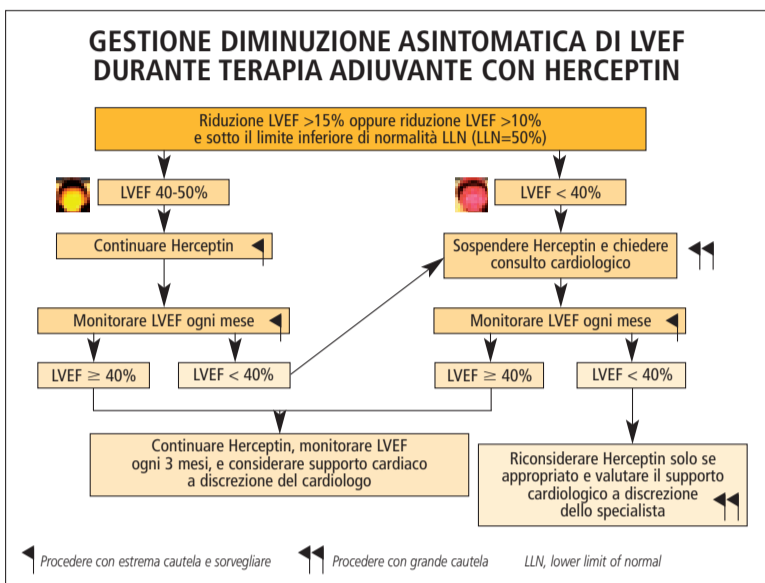


Figura 2. Algoritmo di Ewer.

di II tipo le cui caratteristiche sono ben diverse dalla cardiopatia di I tipo da antracicline come è bene esemplificato nella tabella 1, tanto che Chien, sul *NEJM* del 2006, ha affermato che trastuzumab e cuore possono costituire un modello modificato d'insufficienza cardiaca. Ai fini di utilizzare correttamente tale farmaco, nel convegno di St Gallen del marzo 2007 sono stati definiti gli algoritmi da seguire relativamente ai requisiti cardiologici per poter iniziare la terapia e alla gestione della diminuzione asintomatica della frazione d'eiezione (Figura 2). Tuttavia, non sono mancate le critiche legate al fatto che i follow-up degli studi sono relativamente brevi (circa 3 anni) e, in una discreta percentuale delle pazienti (10-17%), vedi Tabella 2, permane una riduzione della frazione d'eiezione inferiore al 50% e, poiché è ben noto che l'insufficienza cardiaca è una malattia progressiva (Figura 3), noi non conosciamo l'evoluzione naturale di questa cardiomiopatia provocata dalla terapia farmacologica antineoplastica.

INIBITORI DELL'ANGIOGENESI
Il vascular endothelial growth factor (VEGF) e altre proteine implicate nell'angiogenesi tumorale sono diventate un importante target

terapeutico a causa del loro ruolo critico nella crescita del tumore e nello sviluppo di metastasi, mentre è ben noto a noi Cardiologi, che buona parte della ricerca in cardiologia è proiettata, piuttosto, alla stimolazione dell'angiogenesi. A causa della dimostrata efficacia di inibitori dell'angiogenesi quali il bevacizumab, il sorafenib ed il sunitinib in altri tumori, sono iniziati trial anche nell'early breast cancer. Era già noto che questi agenti farmacologici fossero associati a complicanze cardiovascolari con incidenze aumentate di eventi tromboembolici, aumento della troponina, riduzione della frazione d'eiezione e ipertensione arteriosa (Tabella 3) ma il sunitinib, in alcune serie di pazienti, pubblicate tra il 2007 ed il 2008, ha provocato, addirittura, incidenze di scompenso cardiaco grave (classe NYHA III/IV) nel 15% dei pazienti, riduzione asintomatica della frazione d'eiezione di almeno il 10% nel 28% dei pazienti e di almeno il 15% nel 19% dei pazienti, oltre allo sviluppo d'ipertensione arteriosa nel 47% dei pazienti e d'ipertensione di grado III nel 17% dei pazienti, dopo solo 6 mesi di terapia (Figura 4). In questo caso la disfunzione sistolica potrebbe essere in parte dovuta alla tossici-

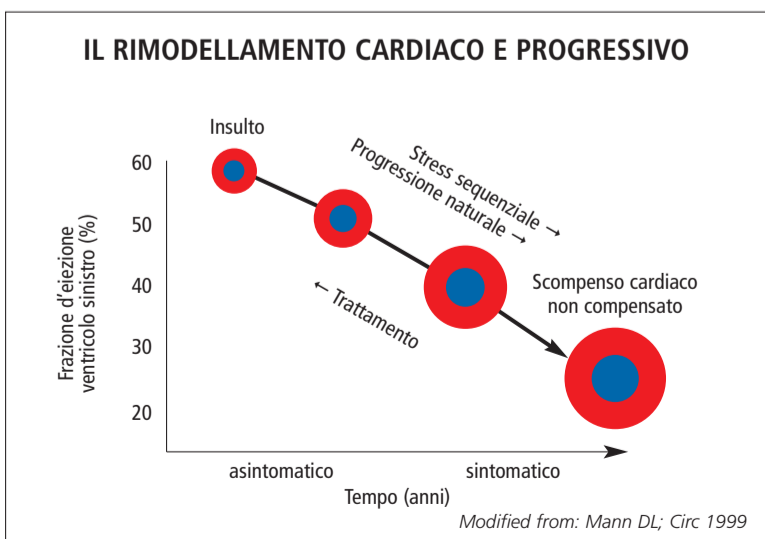


Figura 3. L'insufficienza cardiaca è una patologia progressiva, vi è una progressione naturale, ma anche l'influenza dello stress sequenziale indice.

tà diretta sui cardiomiociti esacerbata dall'ipertensione arteriosa. È necessario, quindi, un attento monitoraggio della funzione cardiaca ed un trattamento aggressivo dell'ipertensione arteriosa in queste pazienti, così come è urgente fare studi sulla tossicità di questa molecola per sviluppare strategie per la prevenzione ed il trattamento di queste complicanze.

TERAPIA ENDOCRINA

La terapia endocrina tradizionale (tamoxifene) non è stata associata a danno cardiovascolare diretto mentre ha un effetto favorevole sulle trombosi venose profonde. Numerosi studi hanno dimostrato la superiorità degli inibitori delle aromatasi di terza generazione usati dopo o in alternativa al tamoxifene, nell'early breast cancer. Uno di questi farmaci, il letrozolo, nel trial BIG-1-98, ha dimostrato di provocare un significativo aumento di scompenso cardiaco e cardiopatia ischemica. Se questo sia un effetto solo di questo farmaco o un effetto di classe è da dimostrare con ulteriori studi randomizzati, anche perché è emerso che alcuni degli inibitori delle aromatasi aumentano in maniera significativa il colesterolo totale, l'LDL-c ed i trigliceridi, mentre abbassano il colesterolo HDL.

CONCLUSIONI

Molte donne, al momento in cui viene fatta diagnosi di cancro della mammella, sono già a rischio di malattie cardiovascolari e tutte le terapie farmacologiche sono associate a vari gradi di cardiotoxicità. Pertanto, nel percorso terapeutico che le pazienti devono seguire, in cui vengono sottoposte ai vari regimi di trattamento, esse saranno soggette ad una serie di stress cardiovascolari sequenziali o concomitanti, associati a modifiche dello stile di vita, che provocano nella paziente malattie cardiovascolari clinicamente evidenti o allo stato sub-clinico, tanto che alcuni autori hanno coniato per questo fenomeno il termine di ipotesi "multiple-hit" (Figura 5). Purtroppo tale problematica clinica, che può avere effetti devastanti immediati o a distanza sul cuore delle pazienti, è stata accentuata da molti dei farmaci utilizzati nell'ambito della target-therapy. È necessario, quindi, istituire strategie preventive e di trattamento per ridurre le conseguenze cliniche dell'ipotesi multiple-hit. In uno studio retrospettivo, Ewer e collaboratori hanno dimostrato che gli ACE-Inibitori ed i beta-bloccanti, usati alle massime dosi tollerate, permettevano alle pazienti che avevano interrotto il trattamento con trastuzumab per insufficienza cardiaca, di riprendere la terapia. Prima di iniziare il trattamento, al momento della diagnosi di cancro della

mammella, va attentamente individuato il rischio cardiovascolare delle pazienti, attenendosi alle linee guida sulla prevenzione cardiovascolare nelle donne. Il trattamento dei fattori di rischio consiste nelle modifiche dello stile di vita e, se necessario, nel trattamento farmacologico. L'esercizio fisico, è noto, ha effetti benefici sulla riserva cardiovascolare, sui fattori di rischio e sulla riduzione della mortalità cardiovascolare totale. I beta-bloccanti e gli ACE-Inibitori sono raccomandati per la terapia iniziale dell'ipertensione. Le statine vanno utilizzate per tenere l'LDL-c <100 mg/dl. Le sulfaniluree e le biguanidi vanno

usate per mantenere l'emoglobina glicosilata <7%. È necessario, nella gestione di queste pazienti, modificare radicalmente l'approccio clinico, sia da parte dell'Oncologo che deve richiedere sempre di più la collaborazione del Cardiologo, sia da parte del Cardiologo che deve conoscere queste nuove, ma ormai frequenti, patologie ed essere informato sugli effetti farmacologici delle nuove terapie biologiche, sempre più velocemente immesse in commercio. Le società scientifiche hanno il compito di stimolare la formazione di Cardiologi ed Oncologi in questo campo, coinvolgendo anche le Scuole di Specializzazione in Cardiologia ed Oncologia. Le conseguenze dell'ipotesi "multiple-hit" diventeranno, in futuro, un problema sempre più emergente nel trattamento delle donne affette da "early breast cancer" e tali conoscenze dovranno far parte del bagaglio culturale del Cardiologo clinico che sarà sempre più coinvolto, in futuro, nella diagnosi e nella cura di queste donne.

Nicola Maurea
Struttura Complessa di Cardiologia
Dipartimento d'Emergenza Istituzione Nazionale Tumori
Fondazione G. Pascale, Napoli

INIBITORI DELL'ANGIOGENESI EFFETTI COLLATERALI CARDIOVASCOLARI				
		Ipertensione arteriosa	Cardiomiopatie	Trombosi arteriosa
Target Singolo	Bevacizumab (Avastin)	32% (16% > Gr3)	3%	4%
	Anticorpo anti-VEGF			
Target Multiplo	Sunitinib (Sutent)	47% (17% > Gr3)	15%	2%
	Inibitori Tiro-sino-Chinasi Sorafenib (Nexavar)	17% (3% > Gr3)	3%	

Tabella 3. Incidenza di effetti collaterali CV con inibitori dell'angiogenesi.

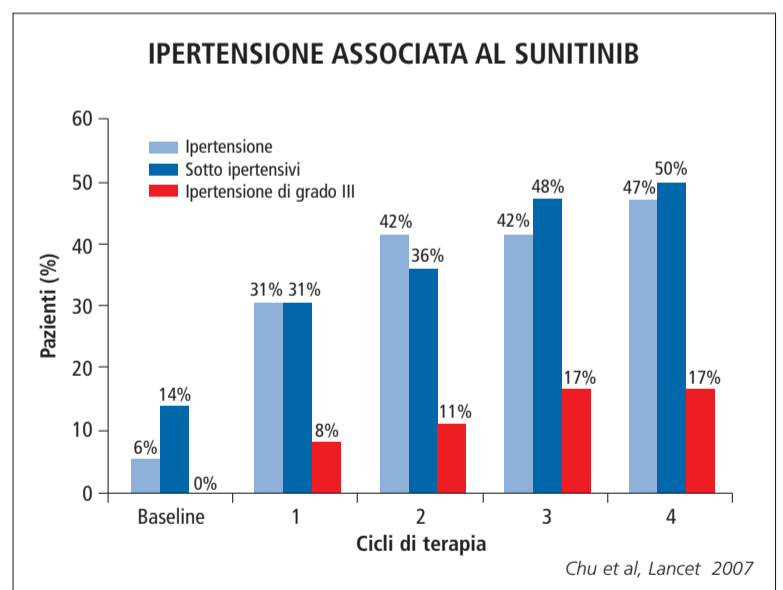


Figura 4. L'ipertensione si sviluppa nel 47% dei pazienti (17% grado III) dopo soli 4 cicli di terapia con sunitinib (6 mesi).

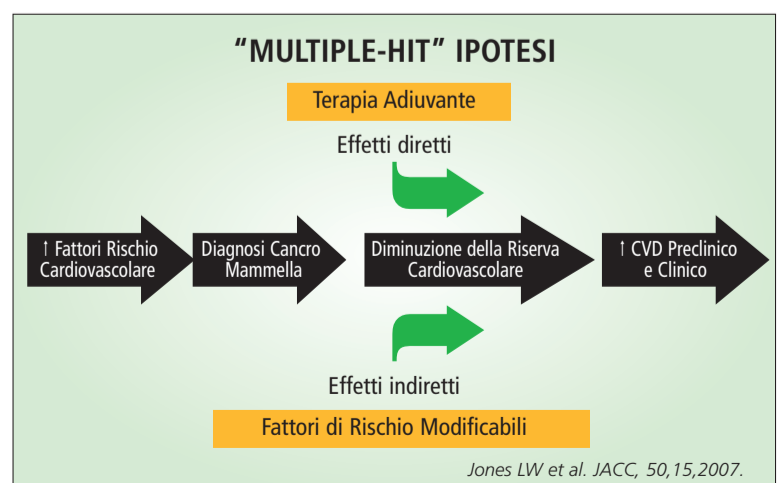


Figura 5. La "MULTIPLE-HIT" ipotesi.