

Progressi in cardio-oncologia

Il danno cardiaco da terapia antineoplastica

L'incidenza del cancro nel mondo continua a crescere costantemente. Fortunatamente i progressi terapeutici hanno migliorato la prognosi dei tumori trasformandoli da malattia fatale a malattia cronica con prolungamento della sopravvivenza. Il miglioramento della sopravvivenza è stato attenuato però dall'insorgenza di cardiotoxicità acuta, subacuta e tardiva

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Antonio De Luca**², **Vito Sollazzo**², **Massimo Lombardi**³,
Marco Sperandio⁴, **Mario Benvenuto**⁵, **Angelo Benvenuto**¹

► Introduzione

La cardiotoxicità è una complicazione comune sia della radioterapia che di molti agenti antitumorali e questa rimane una limitazione importante ed ha un impatto molto forte e negativo sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza globale. L'incidenza della cardiotoxicità è in continua crescita in considerazione del costante incremento del numero dei pazienti trattati con radioterapia, chemioterapici e farmaci biologici (spesso vengono impiegati in associazione e in dosi progressivamente crescenti e cumulative). La predisposizione allo sviluppo della cardiotoxicità è multifattoria-

le e può essere causata da un'interazione fra fattori ambientali e genetici. La familiarità per cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco, l'età, il sesso, la dislipidemia, pregresse aritmie, disfunzione di base della contrattilità del ventricolo sinistro e terapie mediche preesistenti, sono correlati ad un rischio aggiuntivo di sviluppare cardiotoxicità.

Nelle donne occorre anche considerare lo stato pre- o post-menopausale come ulteriore fattore di rischio nello sviluppo dell'aterosclerosi per la mancanza dell'effetto protettivo ormonale.

La cardiotoxicità si può manifestare durante o dopo un breve periodo (giorni o settimane) dal trattamento, oppure si rende manifesta dopo un lungo arco di anni. L'attuale dimensione del problema non è ancora completamente nota poiché studi prospettici che valutano l'incidenza di disfunzione cardiaca sono disponibili solo per pochi farmaci (trastuzumab e lapatinib). La cardiotoxicità ha manifestazioni cliniche molto proteiformi: da anomalie sub-cliniche e asintomatiche ad alterazioni della funzione contrattile del ventricolo sinistro fino a fasi di

insufficienza cardiaca acuta o sindrome coronarica acuta.

Gli effetti negativi cardiovascolari si possono raggruppare in 5 categorie: 1) danno citotossico diretto del chemioterapico e disfunzione cardiaca sistolica associata; 2) ischemia miocardica; 3) aritmie (in particolare "torsioni di punta", allungamento tratto Q-T); 4) pericardite/miocardite; 5) anomalie della ripolarizzazione ventricolare.

Gli agenti antitumorali più comunemente correlati alla disfunzione contrattile sono: antracicline, anticorpi monoclonali, inibitori della tyrosine-kinase (TKIs), agenti alchilanti ed alfa-interferone. Gli analoghi delle purine, come il 5-Fluorouracile (5-FU), gli inibitori della topoisomerasi e gli antibiotici antitumorali possono causare ischemia miocardica acuta. Le aritmie cardiache sono correlate all'impiego delle antracicline ed altri agenti che possono causare sia ischemia miocardica che modificazioni metaboliche. Le pericarditi sono state frequentemente riscontrate nei pazienti trattati con ciclofosfamide, citarabina e bleomicina.

Le condizioni dello stato neoplasti-

¹ UOC Medicina Interna, Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo (FG)

² UOC Cardiologia-UTIC, Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo (FG)

³ UOS Oncologia Medica, Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo (FG)

⁴ UOC Medicina Interna, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG)

⁵ UOC Genetica Medica, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG) Dipartimento degli Studi Umanistici Università di Foggia

co di per sé sono associate ad ipercoagulabilità e l'aggiunta di un chemioterapico potrebbe generare un danno vascolare ed aumentare la trombogenicità locale. Gli inibitori della tyrosine-kinase (TKIs) sorafenib e sunitinib, con effetto antiangiogenico, generano ipertensione arteriosa e cardiotoxicità; il bevacizumab, anticorpo contro il fattore di crescita endoteliale (anti-Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) è associato ad ipertensione arteriosa, tromboembolismo, emorragia polmonare, edema polmonare o emorragie del tratto digestivo. La classe dei farmaci antiangiogenetici può anche causare cardiotoxicità, indicata da una riduzione della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, che nel lungo termine potrà evolvere nello scompenso cardiaco congestizio.

► Patogenesi e aspetti clinici

L'apparato cardiovascolare presenta numerose strutture che possono essere bersaglio dei chemioterapici: cardiomiociti con funzione contrattile ed attività elettrogenetica, pericardio, sistema di coagulazione e vasi. I farmaci con azione citostatica, come le antracicline, ciclofosfamide, taxani, fluorouracile, busulfano, cisplatino e bleomicina, generano un danno miocardico irreversibile poiché è dovuto alla miocitonecrosi (danno di tipo I). I nuovi antitumorali possono causare ipertensione arteriosa, aritmie, disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco, ma la loro cardiotoxicità sembra essere reversibile e più benigna poiché è associata ad ibernazione e "stunning" delle cellule miocardiche (danno di tipo II). Le antracicline causano un incremento del disordine miofibrillare, che è mediato dalla neuregulina I-beta. Inoltre, questi farmaci inducono l'apoptosi mito-

condriale e la produzione di radicali liberi, che sembrano rappresentare il principale meccanismo di cardiotoxicità. I radicali liberi causano un danno diretto alle proteine, ai lipidi e al DNA, mentre l'apoptosi dei miociti sembra dipendere dall'incremento dello stress ossidativo causato da questi processi.

Recentemente, è stato proposto che la doxorubicina possa causare cardiotoxicità tramite la sua interazione con la topoisomerasi II-beta. La cardiotoxicità potenziale delle antracicline è aumentata con l'associazione di trastuzumab. Il bersaglio dello trastuzumab, Erb2/HER2 (recettore del fattore di crescita epidermale, EGFR), è espresso sui cardiomiociti, dove esercita un effetto protettivo sulla funzione cardiaca. Sia i recettori HER che i loro ligandi sono presenti nel cuore e la loro attivazione crea una risposta ipertrofica cellulare. Non tutti gli agenti biologici che agiscono sulle proteine ERB producono un danno cardiaco. Il lapatinib, un inibitore della tyrosine-kinasi che blocca i recettori ErbB1 e ErbB2, risulta avere una cardiotoxicità limitata. Il 5-Fluorouracile (5-FU) esercita un effetto tossico diretto sull'endotelio vascolare che coinvolge la sintesi endoteliale dell'ossido nitrico (NO) e genera spasmo coronarico e vasocostrizione attraverso la proteina chinasi C. Le nuove generazioni di farmaci TKIs, come sorafenib e sunitinib, sono state correlate a cardiotoxicità diretta. È noto che il cancro genera uno stato protrombotico e il rischio di trombosi appare essere maggiore nei pazienti con metastasi e/o con fattori di rischio preesistenti. Inoltre, la chemioterapia può favorire la coagulazione ematica, che è il precursore degli eventi tromboembolici. Con l'impiego di agenti inibitori, a

largo spettro, dell'angiogenesi, come la talidomide e la lenalidomide, si sono registrati episodi di grave emorragia e tromboembolismo arterioso. Questi farmaci danneggiano la funzione o l'integrità dell'endotelio vascolare attivando così la cascata coagulativa. Il tromboembolismo venoso si è mostrato secondario all'impiego di agenti alchilanti, inibitori dell'angiogenesi e TKIs. In particolare, il cisplatino può attivare l'aggregazione piastrinica, aumenta la produzione di trombosano da parte delle piastrine ed attiva la via dell'acido arachidonico nelle piastrine.

I pazienti trattati con farmaci angiogenetici (bevacizumab, sorafenib, sunitinib) sviluppano frequentemente ipertensione arteriosa con un meccanismo non completamente chiaro, ma che potrebbe essere correlato all'inibizione VEGF che comporta una riduzione nella produzione di NO, nelle pareti delle arteriole, dovuta al blocco dell'attività della NO sintetasi. L'ossido nitrico è un vasodilatatore naturale, per cui il blocco della sua produzione genera vasocostrizione, aumenta le resistenze vascolari periferiche e conseguentemente la pressione arteriosa. Inoltre, la riduzione della NO-sintetasi endoteliale può stimolare la produzione dell'inibitore-1 attivato dal plasminogeno (PAI-1), aumentando il rischio di ipertensione arteriosa.

Numerosi agenti citostatici come cisplatino, ifosfamide, gemcitabine, melfalan, 5-FU, o etoposide, docetaxel, possono causare o favorire l'insorgenza di fibrillazione atriale (FA). L'infiammazione gioca un ruolo molto importante nella carcinogenesi e questo potrebbe spiegare una relazione tra questo fenomeno, la fibrillazione atriale e il cancro. Tra i pazienti con storia di cancro, il

18.3% aveva FA rispetto al 5.6% dei pazienti di controllo. Un incremento di PCR statisticamente significativo fu riscontrato sia nei pazienti con cancro che in quelli con FA. Tuttavia, non è stato dimostrato che il cancro rappresenti un fattore predittivo indipendente di FA. Infine, va ricordato che anche la radioterapia diretta al torace può provocare effetti indesiderati sul cuore (malattie del pericardio, fibrosi miocardica, problemi alle coronarie o alle valvole cardiache, aritmie).

► Conclusioni

La tossicità della terapia antitumorale è legata al meccanismo d'azione dei farmaci, alle dosi, alle modalità di somministrazione e a fattori quali condizioni cardiache, ereditarietà genetica ed età, e può manifestarsi subito o anche molti anni dopo il trattamento.

Tutti i pazienti candidati alla chemioterapia devono essere sottoposti ad una valutazione cardiologica molto dettagliata anche se solo un piccolo sottogruppo di questi potrà incorrere in complicanze cardiovascolari. L'identificazione precoce dei pazienti ad alto rischio permette infatti all'oncologo di pianificare una strategia terapeutica antineoplastica personalizzata.

L'elettrocardiogramma basale permette di rilevare anomalie della conduzione o della ripolarizzazione ventricolare, ipertrofia ventricolare. Con l'ecocardiogramma si valuta principalmente la frazione d'eiezione (FE) ventricolare sinistra, che rappresenta uno dei più importanti fattori predittivi della prognosi. Essa consente non solo di valutare con esattezza volumi e funzione sistolica biventricolare ma di aggiungere il dato della caratterizzazione tissutale, che potrebbe fornire ulteriori informazioni nella diagnosi pre-

coce della cardiotoxicità. La valutazione della contrattilità ventricolare è fondamentale prima di iniziare la chemioterapia e durante il monitoraggio terapeutico.

Sono inoltre utili i biomarkers come la troponina I e il BNP (BType Natriuretic Peptide) per individuare una cardiotoxicità in fase precoce e nel monitoraggio della terapia.

Tutti i pazienti sottoposti a terapia antitumorale devono essere trattati per ridurre i fattori di rischio cardiovascolare come l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, l'interruzione del fumo e modificazioni dello stile di vita.

I pazienti che presentano segni di scompenso cardiaco, vengono sottoposti a trattamento con ACE-inibitori/sartani e beta-bloccanti.

La profilassi e/o il trattamento del tromboembolismo, vengono attuati con adeguata terapia anticoagulante. Un follow-up cardiovascolare è necessario ogni 6-12 settimane duran-

te la terapia e poi a 3-6-12 mesi dopo la conclusione della chemioterapia.

I pazienti con tumore che ricevono chemioterapia o terapia molecolare mirata e che sono a rischio di sviluppare cardiotoxicità devono essere dunque trattati come i pazienti cardiopatici. Occorre standardizzare un approccio multidisciplinare per garantire un trattamento efficace sia del tumore che della cardiotoxicità. Per tali ragioni, una valutazione accurata della funzione cardiaca al basale, durante e dopo il trattamento farmacologico, è diventata un vero e proprio "medical need" per i pazienti oncologici: infatti, una corretta gestione di questa problematica ha dimostrato di prevenire la comparsa delle tossicità cardiologiche, di limitarne l'incidenza e di permetterne una gestione adeguata. In tal modo può essere garantita una corretta gestione della terapia antitumorale, con un miglioramento dell'outcome dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- Armenian SH et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; M35(8): 893-911.
- Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ et al. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53(2): 94-104.
- Harbeck N, Ewer MS et al. Cardiovascular complications of conventional and targeted adjuvant breast cancer therapy. *Annals of Oncology* 2011; 22: 1250-8.
- Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(8): 474-502.
- Hong RA, Iimura T et al. Cardio-oncology/oncocardiology. *Clinical Cardiology* 2010; 33(12): 733-7.
- Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3657-64.
- Raschi E, Vasina V et al. Anticancer drugs and cardiotoxicity: insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacology & Therapeutics* 2010; 125(2): 196-218.
- Svoboda M, Poprach A et al. Cardiac toxicity of targeted therapies used in the treatment for solid tumors: a review. *Cardiovascular Toxicology* 2012; 12: 191-207.
- Tarantini L et al. Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM: Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico. *G Ital Cardiol* 2017; 18(1): 14-66.
- Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(24): 2231-47.