

# La cardiopatia iatrogena in oncologia

**Vittorio Silingardi, Rita Sternieri, Massimo Dominici, Antonio Frassoldati**

*Dipartimento Integrato di Oncologia ed Ematologia*

*Divisione di Oncologia*

*Policlinico-Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia*

## Riassunto

La cardiopatia iatrogena è una complicanza tardiva nei pazienti oncologici, anche per il progressivo aumento dei lungo-sopravvissuti. Potenzialmente la gran parte dei chemioterapici può danneggiare le strutture cardiovascolari, ma solo per alcuni di essi le conseguenze cliniche impongono precauzioni particolari. Le antracicline sono molto attive ma gravate da una notevole cardiotossicità, spesso mortale. Il loro utilizzo esige pertanto sia una valutazione dei fattori di rischio presenti prima dell'inizio del trattamento sia un attento monitoraggio della funzionalità cardiaca durante ed al termine dell'iter terapeutico. Inoltre, sono riportati danni cardiaci legati ad altri chemioterapici (ciclofosfamide, cisplatino, 5-fluorouracile, taxani), all'utilizzo di ormoni e, più recentemente, all'introduzione delle cosiddette "terapie mirate". Tra esse, il trastuzumab può comportare quadri di diversa gravità di insufficienza cardiaca congestizia, specie in associazione alle antracicline e/o ai taxani. Il bevacizumab (un anticorpo che si lega al fattore di crescita endoteliale) determina uno stato ipertensivo, mentre l'imatinib può determinare disfunzioni ventricolari più o meno importanti. La radioterapia si è associata in passato a gravi danni all'apparato cardiovascolare con lesioni riguardanti in particolare le arterie coronarie. Tali complicanze sono legate ad una prognosi molto severa e spesso risultano visibili molto tardivamente. Il miglioramento delle tecnologie diagnostiche e delle nostre conoscenze sui fattori di rischio, consentono l'individuazione dei pazienti più in pericolo e l'adozione di presidi terapeutici adeguati, tra i quali anche la sospensione del farmaco in causa.

## Summary

The iatrogenic cardiopathies are late complications in oncology patients and represent a relevant cause of morbidity in the long term survivors. The large majority of the chemotherapeutic agents may potentially damage the cardiovascular structures, however the related clinical consequences deserve particular cautions only for some. Although the anthracyclines are considered as very active anti-tumor molecules, they are associated with a robust and, sometimes, deathly cardiotoxicity. Therefore, their uses require either a careful evaluation of pre-existing risk factors before their administration or an adequate follow-up during and at the end of the therapeutic programs. In addition, cardiac damages are reported in relationships with other chemotherapy agents (such as cyclophosphamide, cisplatinum, 5-fluorouracile and taxanes), with hormonal therapy and, more recently with the introduction of the so called "targeted therapies". Between them, the trastuzumab has been related with the onset of different heart problems especially in association with anthracyclines and/or taxanes. The bevacizumab (a monoclonal antibody directed against the vascular endothelial growth factor) may cause hypertension in the treated patients, while the imatinib has been recently related with various ventricular dysfunctions. The radiotherapy has been associated in the past with severe damages to the cardiac tissue, in particular regarding the coronary arteries. Typically, these complications appear very late after the exposure, showing a poor prognosis. The availability of modern diagnostic tools and the comprehension of risk factors may identify the patients which are more keen in developing heart problems inducing the adoption of specific therapeutic options, such as the drug withdrawal.

**Parole chiave:** Tossicità cardiaca, Chemioterapia, Radioterapia, Anticorpi monoclonali, Piccole molecole

**Key words:** Cardiac toxicity, Chemotherapy, Radiotherapy, Monoclonal antibodies, Small molecules

## Introduzione

Il progressivo aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da neoplasia, ha permesso che si concretizzasse il rischio che si manifestino, anche anni dopo la conclusione della terapia, danni iatrogeni a

carico dei vari apparati. In tale ambito un ruolo particolare rivestono i danni a carico dell'apparato cardiovascolare per la frequenza e la gravità che possono assumere, specie in età pediatrica e geriatrica. Pazienti lungo-sopravvissuti guariti da un tumore dopo chemio/radio-terapia hanno le stesse probabi-



lità di morire per recidiva della neoplasia che per complicanze cardiovascolari, specie se la malattia è comparsa in giovane età<sup>1,2</sup>.

La patologia cardiovascolare iatrogena in oncologia riveste una importanza particolare, con risvolti anche da un punto di vista etico. Infatti, nei trattamenti adiuvanti, eseguiti dopo apparente eradicazione del tumore per ridurre il rischio di recidiva, tutti i pazienti sono esposti alla tossicità del trattamento, ma solo alcuni se ne avvantaggeranno<sup>3</sup>.

Le alterazioni dell'apparato cardiovascolare possono far seguito ad un trattamento con chemioterapici, farmaci biologici, ormoni ovvero sono legate a radiazioni ionizzanti, spesso però sono dovute all'uso contemporaneo o sequenziale delle varie terapie.

## Chemioterapici

Praticamente tutti i chemioterapici antitumorali, in monoterapia o in associazione, a dosi standard o ad alte dosi, possono determinare effetti indesiderati a carico del cuore e dei vasi. L'importanza pratica di tale complicanza è correlata alla frequenza, alla sua gravità e alle probabilità che quel determinato farmaco venga utilizzato nel trattamento standard dei tumori più frequenti<sup>4</sup>. La cardiotoxicità da chemioterapici si osserva più frequentemente nei pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia.

### Antracicline

Attualmente in clinica vengono utilizzate quattro molecole con caratteristiche molecolari diverse (doxorubicina, epirubicina, daunomicina, idarubicina), ma tutte dotate di notevole efficacia nel trattamento di molte neoplasie dell'età pediatrica e dell'età adulta e, parimenti, tutte note per la loro cardiotoxicità. La molecola di riferimento è la doxorubicina in U.S.A. e la epirubicina in Europa<sup>5,6</sup>. I danni cardiaci da antracicline possono insorgere in modo acuto o cronico.

La *cardiotoxicità acuta* è dose-indipendente, reversibile, non predittiva di future cardiopatie. Si ritiene

sia correlata ad una improvvisa liberazione di catecolamine ed è caratterizzata principalmente da alterazioni elettrocardiografiche ed aritmie mentre raramente si osservano quadri di pericardite e/o di miocardite.

La *cardiotoxicità cronica* è dose-dipendente spesso progressiva ed irreversibile ed a prognosi severa in oltre un terzo dei pazienti. Può insorgere settimane o mesi dopo la conclusione del trattamento (forma subacuta: la più frequente e la più grave) oppure dopo anni dalla fine della terapia (forma tardiva, in cui spesso al danno miocardio si associano aritmie<sup>6,7</sup>.

Le antracicline determinano un progressivo deterioramento della funzione ventricolare sinistra sia in sistole che in diastole. L'alterazione può essere asintomatica ed evidenziabile solo con ecocardiografia o con MUGA-scan oppure si può manifestare con sintomi iniziali di insufficienza cardiaca (astenia, tachicardia,

dispnea da sforzo ed edemi periferici). La sintomatologia può regredire, stabilizzarsi od evolvere gradualmente in un quadro classico di scompenso cardiaco che appare l'evenienza più frequente<sup>8,9</sup>.

Anche se non esiste una dose soglia valida per tutti i pazienti, nei soggetti adulti senza comorbilità significative, il rischio di

cardiotoxicità è inferiore al 3% fino ad una dose totale di doxorubicina di 400-450 mg/mq, raggiungendo tuttavia il 18% per una dose totale superiore ai 700 mg/mq. Nell'età pediatrica la dose soglia è inferiore (250-300 mg/mq) per la maggiore cardio-sensibilità dei bambini<sup>3,4,10</sup>. Oltre alla dose totale e all'età, altri fattori possono aumentare il rischio di cardiotoxicità da antracicline, come risulta dalla Tab. 1 e tali fattori sono da considerare al momento della programmazione terapeutica.

La patogenesi del danno alla miocellula cardiaca da antracicline è solo parzialmente noto. I derivati metabolici delle antracicline, entrati nella cellula, si legano con gli ioni Fe<sup>+++</sup> ed il complesso antraciclina-ferro determina la formazione di radicali liberi. Ne consegue uno stress ossidativo a cui seguono vari effetti citolesivi, fra i quali una alterazione della permeabilità delle membrane cellulari e l'induzione

dell'apoptosi. Le antracicline determinano alterazioni morfologiche di tutte le strutture della miocellula (miofibrille, sarcolemma, citoplasma, mitocondri, nucleo) evidenti precocemente al microscopio elettronico<sup>7,8,11,12</sup>.

Segni di cardiotoxicità cronica sono stati osservati in circa il 5% dei bambini trattati con antracicline per sarcomi, linfomi, leucemie e nel 5-10% delle donne trattate con tale farmaco per carcinoma della mammella in fase metastatica, tanto che il 10% circa di queste pazienti morirà per cause cardiache. Tuttavia, nelle donne operate per carcinoma della mammella e trattate con antracicline nell'ambito di una terapia adiuvante, difficilmente si raggiunge la dose soglia. In queste pazienti, anche in associazione alla radioterapia, solo raramente si osservano quadri conclamati di insufficienza cardiaca congestizia (0-2%) e del tutto eccezionalmente casi di morte cardiaca iatrogena (< 0,04%). Danni cardiaci da terapia adiuvante con antracicline si osservano più frequentemente in casistiche di pazienti anziane<sup>13,14</sup>.

La *diagnosi ed il monitoraggio* della cardiotoxicità da antracicline si basano principalmente sulla misurazione della frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro. Una riduzione della FE rispetto ai valori di base del 10% o superiore e/o un valore assoluto inferiore al 50% deve indurre alla sospensione del trattamento anche in pazienti asintomatici, e alla successiva ripetizione dell'indagine. È importante inoltre l'esame clinico alla ricerca di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, mentre è dubbia l'utilità dell'ECG. Sempre nuovi contributi scientifici confermano l'importanza del dosaggio delle troponine T ed I e dei peptidi natriuretici per svelare precocemente la presenza di un danno miocellulare in pazienti in trattamento con antracicline, quando non sono ancora presenti segni strumentali

e/o clinici di deficit della pompa cardiaca<sup>4,15-17</sup>.

Nella Tab. 2 sono elencate le modalità consigliate per prevenire o limitare la cardiotoxicità da antracicline<sup>7,18-21</sup>. La cardiotoxicità da antracicline deve essere trattata in modo aggressivo e cronicamente con i farmaci utilizzati di regola nella terapia dell'insufficienza cardiaca congestizia: ACE inibitori, β-bloccanti, diuretici e digitale<sup>3-5</sup>.

### Ciclofosfamide

È il capostipite dei farmaci ad azione alchilante, attiva in molti tumori dell'età pediatrica ed adulta, viene usata in vari schemi di terapia in associazione

con altri chemioterapici e, a dosi elevate, nei regimi di preparazione al trapianto di cellule staminali.

A dosi standard (< 1000 mg/mq) non comporta particolari disturbi all'apparato cardiovascolare, ad alte dosi invece può determinare una necrosi massiva dell'endotelio capillare con un quadro di pericardite-miocardite emorragica, talvolta mortale<sup>22,23</sup>.

### Cisplatino

È un alchilante dotato di una spiccata nefrotossicità; il suo utilizzo può comportare inoltre danni vascolari e disturbi cardiaci. La tossicità cardiovascolare è dovuta in parte al danno endoteliale, in parte allo stato

disionico da sofferenza del tubulo renale o legata all'iperidratazione, che deve necessariamente accompagnare la somministrazione del farmaco data la sua intrinseca nefrotossicità. Il trattamento con cisplatino può determinare la comparsa di fenomeni raynaudiani, disturbi del ritmo cardiaco, ipertensione, ipercolesterolemia e di cardiopatia ischemica. L'utilizzo del farmaco si associa ad un aumento statisticamente significativo delle morti per cause cardiovascolari<sup>6,7,16</sup>. In una casistica di giovani pazienti trattati per carcinoma del testicolo con chirurgia ed alte dosi di cisplatino e con un fol-

**Fattori di rischio della cardiotoxicità cronica da antracicline**

- Dose totale (doxorubicina > 450 mg/mq)
- Età pediatrica o geriatrica
- Pregressi trattamenti cardiotoxici (chemioterapia e/o radioterapia)
- Pregressi eventi cardiaci
- Presenza di fattori generici di rischio cardiovascolare
- Indice di massa corporea > 30
- Sesso femminile

Tab. 1

**Prevenzione e controllo della cardiotoxicità da antracicline**

- Identificare eventuali fattori di rischio cardiaco prima del trattamento e possibilmente correggerli. Tenere conto in ogni caso nella programmazione terapeutica.
- Monitorare la funzione cardiaca prima, durante ed alla fine del trattamento, specie quando si supera la dose totale di 400 mg/mq di doxorubicina.
- Ridurre la dose di ogni singola somministrazione e la dose totale.
- Modificare la schedula di somministrazione, evitando picchi ematici elevati. Tali risultati si possono ottenere con la somministrazione prolungata o con la formulazione liposomiale del farmaco.
- Usare analoghi della doxorubicina con maggiore indice terapeutico. La epirubicina ha una minore efficacia della doxorubicina (riduzione del 25-30%) ma anche una cardiotoxicità nettamente inferiore (riduzione del 50-60%) e pertanto un maggiore indice terapeutico.
- Usare cardioprotettori. Il desrazoxane (un chelante del ferro) è l'unico cardioprotettore in commercio in grado di ridurre in modo statisticamente significativo la cardiotoxicità da antracicline, senza interferire in modo evidente sulla loro efficacia. È indicato principalmente in età pediatrica e nei pazienti già trattati con antracicline, recidivati ed ancora sensibili al farmaco.

Tab. 2

low-up superiore ai 10 anni, è stata osservata la presenza di ipercolesterolemia ed ipertensione in oltre un terzo dei casi. Pertanto, l'aumento delle alterazioni aterosclerotiche precoci, dopo somministrazione di cisplatino, deve consigliare per questi pazienti un periodico controllo della pressione arteriosa e del profilo lipidico<sup>24</sup>.

### 5-Fluorouracile e capecitabina

Trattasi di un chemioterapico antimetabolita, che interferisce prevalentemente sulla sintesi degli acidi nucleici. Può essere somministrato per via endovenosa (5-Fluorouracile, 5-FU) o per os (Capecitabina). Viene utilizzato da solo o in associazione nell'ambito di numerosi schemi terapeutici attivi in diversi tumori epiteliali. Nell'1-5% dei casi comporta la comparsa di un quadro di cardiopatia ischemica, che scompare con la sospensione del trattamento e che può ripresentarsi alla ripresa della terapia. L'ischemia miocardica è dovuta ad un vasospasmo legato a sostanze vasoattive liberatesi dall'endotelio capillare danneggiato dal farmaco<sup>4, 5</sup>. Il 5-FU può comportare anche alterazioni aspecifiche dell'ECG, tachicardia ed eccezionalmente morte improvvisa<sup>11</sup>. È stato segnalato che la cardiotoxicità da 5-FU si osserva più frequentemente con la somministrazione per infusione prolungata ed in pazienti già trattati con altri chemioterapici cardiotoxici<sup>6, 16</sup>.

### Taxani

Alterano i processi proliferativi delle cellule tumorali, agendo sul fuso mitotico. Quando utilizzati in monoterapia la loro cardiotoxicità è modesta (rari disturbi della formazione e della conduzione dello stimolo ed ipotensione), mentre diviene significativa quando sono associati alle antracicline, di cui esaltano la tossicità, ritardandone la eliminazione urinaria<sup>8, 25</sup>. La cardiotoxicità da taxani aumenta significativamente, quando sono associati ad alcuni farmaci biologici, come vedremo in seguito<sup>26</sup>.

### Altri Chemioterapici

Segnalazioni sporadiche di effetti indesiderati a carico dell'apparato cardiovascolare sono presenti in letteratura per tutti i chemioterapici. Fra questi, il triossido di arsenico, utilizzato nella prima metà del secolo scorso in modo empirico principalmente nel trattamento della leucemia mieloide cronica e riscoperto di recente per la sua attività nella terapia della leucemia acuta promielocitica. Il farmaco agisce

legandosi ai gruppi tiolici e determina, in una elevata percentuale di pazienti, un marcato prolungamento del tratto QT con comparsa talvolta di blocco A-V, per cui sono necessari periodici controlli dell'ECG durante il trattamento<sup>11, 16, 27</sup>.

### Farmaci biologici

In questo capitolo vengono inseriti farmaci molto eterogenei fra di loro (anticorpi, piccole molecole) che inibiscono enzimi fondamentali per la sopravvivenza e la proliferazione cellulare e farmaci attivi come agenti differenzianti ed immunomodulatori, molti dei quali svolgono una azione selettiva su bersagli molecolari della cellule tumorali. I loro meccanismi d'azione sono diversi e non sempre completamente noti.

Si tratta di farmaci di solito ben tollerati, ma che possono comportare effetti indesiderati a carico dei vari apparati, compreso quello cardiovascolare, specie quando utilizzati dopo o in associazione a chemioterapici.

#### Trastuzumab

È un anticorpo monoclonale che si lega selettivamente al recettore Erb-B2 del fattore di crescita epidermico, presente sulla membrana delle cellule, bloccandone i processi proliferativi. Per ora viene utilizzato esclusivamente nei tumori della mammella iperesprimenti tale recettore (20-30% dei casi).

Sperimentato in un primo tempo nella malattia metastatica e successivamente nelle forme iniziali nell'ambito di un trattamento adiuvante, viene sempre associato alla chemioterapia e/o alla radioterapia determinando un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale<sup>28-30</sup>.

Con l'aumento dei casi trattati e del tempo di osservazione, è stato visto che in una certa percentuale dei pazienti compariva una disfunzione del ventricolo sinistro con riduzione della FE e con possibile rara evoluzione in un quadro conclamato di insufficienza cardiaca congestizia.

La cardiotoxicità da trastuzumab non sembra associarsi a danno ultrastrutturale, è dose-indipendente, appare quasi sempre reversibile e si osserva solo in alcune delle pazienti trattate, suggerendo una predisposizione genetica<sup>30-32</sup>.

La cardiotoxicità del trastuzumab si osserva in par-

ticolare quando viene utilizzato assieme alle antracicline o ai taxani. Quando l'anticorpo viene utilizzato assieme all'antraciclina si osservano segni di insufficienza cardiaca in oltre un quarto dei pazienti. Anche i taxani, che in monoterapia si associano a disturbi cardiaci nell'1% dei casi, se somministrati con il trastuzumab comportano eventi cardiaci più o meno importanti nel 13% dei pazienti<sup>26, 30</sup>.

Il Trastuzumab in monoterapia determina una disfunzione più o meno importante del ventricolo sinistro nello 0,5-5 % dei casi. La diversità dell'incidenza osservata è, almeno in parte, da correlare all'età delle pazienti, alla presenza di una pregressa cardiopatia, ai pregressi trattamenti cardiotoxici<sup>6, 7, 33</sup>. Il danno cardiaco da Trastuzumab regredisce di regola con la sospensione del trattamento, l'eventuale utilizzo della terapia classica dell'insufficienza cardiaca comporta in ogni caso una rapida normalizzazione del quadro clinico e strumentale<sup>32, 34</sup>. La possibilità che il Trastuzumab determini un deficit funzionale cardiaco impone di ritardare l'inizio del trattamento in pazienti che abbiano appena concluso una terapia con farmaci cardiotoxici e di valutare la FE del ventricolo sinistro in un tutti i soggetti a rischio, prima di iniziare la terapia con l'anticorpo.

#### Bevacizumab

Anticorpo monoclonale che agisce legandosi al fattore di crescita dell'endotelio capillare, bloccando così la neoformazione di vasi e la loro permeabilità con conseguente arresto del processo di progressione tumorale. È stato utilizzato con successo, in associazione con i chemioterapici, nei tumori del colon. La terapia con bevacizumab comporta la comparsa di ipertensione di grado III-IV nel 5-10% dei pazienti. Inoltre, possono essere presenti anche crisi ipertensive clinicamente importanti e, specie nei soggetti anziani, quadri di diversa gravità di ischemia miocardica<sup>4, 11, 23</sup>. L'aumento della pressione arteriosa è dovuto principalmente ad una ridotta produzione di ossido nitrico. L'utilizzo del bevacizumab in pazienti già trattati con antracicline e/o con radioterapia al torace comporta la comparsa di segni di insufficienza cardiaca nel 3-4% dei casi; l'incidenza può aumentare fino al 14% se l'antraciclina viene somministrata contemporaneamente all'anticorpo<sup>35</sup>.

#### Imatinib

È un inibitore selettivo delle tirosin-chinasi, ovvero piccole molecole deputate alla trasmissione endo-

cellulare dei messaggi di membrana indispensabili per la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule. L'imatinib agisce elettivamente sulla tirosin-chinasi alterata nelle cellule della leucemia mieloide cronica e nei tumori gastrointestinali stromali, migliorando drasticamente la prognosi di queste due malattie. L'uso del farmaco può comportare effetti collaterali a carico di vari apparati, fra cui quello cardiaco. Nell'animale l'imatinib determina alterazioni istopatologiche e biochimiche che portano alla morte della miocellula cardiaca, sostituita da fibroblasti. È stato notato che la chinasi inibita dall'imatinib protegge in condizioni normali i cardiomiociti dell'animale e dell'uomo dai danni dello stress ossidativo. In base a tali riscontri, la sua disattivazione può comportare segni di disfunzione ventricolare sinistra che possono sfociare nel lungo termine in un quadro conclamato di scompenso cardiaco congestizio<sup>36, 37</sup>. Tali riscontri consigliano di monitorare l'attività cardiaca dei pazienti in trattamento cronico con imatinib o con altri inibitori delle chinasi, potenzialmente dotati di un certo grado di cardiotoxicità.

#### Altri farmaci biologici

In questo capitolo vanno ricordati anche gli immunomodulatori (interferoni ed interleuchina-2) e gli agenti differenzianti (acido trans-retinoico) il cui utilizzo può comportare tossicità a carico dell'apparato cardiovascolare con deficit della pompa cardiaca, cardiopatia ischemica, variazioni pressorie ed aritmie.

#### Ormoni

La ormonoterapia gioca un ruolo importante nel trattamento dei tumori della mammella, della prostata e dell'endometrio, che sono ormonodipendenti, almeno per un certo periodo del loro decorso. I tumori della mammella e dell'endometrio si avvantaggiano di una terapia con antiestrogeni, mentre nei tumori della prostata vengono usati gli antiandrogeni. In oncologia vengono inoltre frequentemente utilizzati i corticosteroidi, indicati nelle neoplasie del sistema linfatico e nella fase terminale di molti tumori. Essi possono interferire indirettamente sulla funzionalità dell'apparato cardiovascolare attraverso la loro azione sul bilancio idro-elettrolitico e sul metabolismo glucidico e proteico.

### Tamoxifene

È il capostipite dei modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni, svolge la sua azione principale come antagonista di tali recettori. Da oltre 30 anni viene utilizzato con successo nel trattamento delle donne con carcinoma della mammella ed il suo utilizzo può essere protratto per molti anni. Il tamoxifene interferisce da un lato sui processi coagulativi, favorendo le trombosi venose e di conseguenza le embolie polmonari, dall'altro, grazie alla sua attività estrogenica parziale, riduce in modo significativo il rischio della cardiopatia ischemica specie nelle donne in post-menopausa<sup>38, 39</sup>.

### Inibitori delle aromatasi

La inibizione delle aromatasi comporta il blocco della biosintesi estrogenica. Gli anti-aromatasi non hanno evidenziato segni diretti di cardiotoxicità, ma il loro uso prolungato determina alterazioni abbastanza importanti del metabolismo lipidico, per cui è necessario seguire le pazienti in trattamento con periodici controlli dell'assetto lipidico. Gli anti-aromatasi sono privi dell'azione cardioprotettiva propria del tamoxifene, per cui dal confronto fra i due trattamenti risulta una maggior incidenza di eventi cardiaci nelle pazienti trattate con anti-aromatasi, così come in quelli trattati con placebo<sup>39, 40</sup>.

### Gli antiandrogeni

La nuova terapia con antiandrogeni periferici (a struttura steroidea o non steroidea) e centrali (analoghi agonisti dell'RH-LH) utilizzata nei pazienti con carcinoma prostatico non determina un aumento degli eventi cardiovascolari, contrariamente a quello che si osservava in passato con l'uso di alte dosi di dietilstilbestrolo<sup>11, 41</sup>.

### Radioterapia

Fra le sequele tardive della radioterapia (RT) al torace, vanno segnalate per la loro frequenza e per la loro gravità quelle a carico del cuore, che in pas-

sato veniva compreso in buona parte nel campo di irradiazione mediastinica e mammaria sinistra. Poiché tale complicanza si evidenzia di solito dopo 10-20 anni dalla conclusione del trattamento, si è osservata soprattutto nei tumori a lunga sopravvivenza (linfomi, tumori della mammella, tumori pediatrici e tumori del testicolo) e solo di recente, con il miglioramento della prognosi, anche nel tumore polmonare<sup>42</sup>.

Le radiazioni ionizzanti (fotoniche o corpuscolari) determinano una serie di reazioni biochimiche nelle cellule interstiziali ed in quelle parenchimali con formazione di radicali-O<sub>2</sub>, che comportano fra l'altro un danno importante all'endotelio capillare. La sfaldamento delle cellule endoteliali causa a sua volta ostruzione del vaso, l'ischemia, la morte delle cellule parenchimali e loro sostituzione con tessuto fibroso<sup>42, 43</sup>.

Nella Tab. 3 sono elencati i fattori che interferiscono sul rischio di un danno cardiaco da RT. Alcuni di essi sono correlati alla tecnica utilizzata ed alla dose somministrata, altri alle caratteristiche dei pazienti trattati<sup>6, 43, 44</sup>.

Con i continui miglioramenti tecnologici, e la maggior conoscenza dei fattori di rischio si sono progressivamente ridotti i danni da RT; bisognerà tuttavia attendere un follow-up adeguato per escludere che anche le basse dosi assorbite dal cuore con le tecniche attuali non comportino danni cardiaci tardivi e non esaltino la cardiotoxicità legata ai

nuovi farmaci usati in associazione alla RT. Ancora scarse sono inoltre le nostre conoscenze sulla tolleranza dei vari tessuti alle diverse dosi di radiazioni ionizzanti e sulle possibilità di prevenire e di trattare le fibrosi postattiniche<sup>42, 43, 45</sup>.

Nel morbo di Hodgkin le nuove tecniche riducono del 50-80% la superficie dell'aia cardiaca coinvolta nel campo di irradiazione e di pari grado il rischio di morte per cardiopatia iatrogena, che aveva drammaticamente ridimensionato il successo terapeutico ottenuto in questi pazienti negli anni '70<sup>46</sup>.

Nei tumori della mammella in passato la RT sembrava migliorare solo marginalmente la prognosi

Fattori di rischio di tossicità cardiovascolare da radioterapia
<b>Fattori relativi al protocollo di radioterapia attuato</b>
- Dose somministrata (dose delle singole frazioni e dose totale) - Volume cardiaco coinvolto - Sorgenti di radiazioni utilizzate - Schermatura adottata
<b>Fattori soggettivi ed anamnestici</b>
- Età del paziente - Pregressi trattamenti cardiotoxici - Pregresse cardiopatie - Presenza di fattori generici di rischio cardiovascolare

Tab. 3

delle pazienti, poiché la minor mortalità per tumore era controbilanciata in buona parte da una maggior mortalità per cause cardiache. Attualmente le condizioni sono molto cambiate ed i nuovi piani di trattamento dopo chirurgia conservativa riducono nella maggioranza dei casi a non più del 5% dall'aia cardiaca coinvolta nel campo di irradiazione<sup>47</sup>.

Nella Tab. 4 sono riportate le diverse alterazioni che si possono osservare a carico delle varie strutture cardiache e la sintomatologia che possono comportare. Le varie lesioni possono essere associate fra di loro e la gravità del quadro appare strettamente correlata alla dose di radiazioni assorbite e alla presenza o meno di fattori di rischio; in particolare però le lesioni più importanti per gravità e frequenza sono quelle a carico delle arterie coronarie<sup>42-44, 48</sup>.

Patologia e clinica dei danni cardiaci da radioterapia
<b>PERICARDIO</b> - Flogosi acuta con o senza essudato. <i>Quadro di pericardite acuta, evento frequente ma spesso asintomatico.</i>
<b>PERICARDIO</b> - Flogosi cronica con spiccata fibrosi. <i>Quadro di pericardite costrittiva, a volte progressiva (→ pericardiectomia).</i>
<b>MIOCARDIO</b> - Necrosi delle miocellule e fibrosi interstiziale. <i>Quadro di miocardiosclerosi con segni iniziali o conclamati di insufficienza cardiaca.</i>
<b>VALVOLE CARDIACHE</b> - Fibrosi dei veli valvolari, specie della sezione sinistra. <i>Reperti acustici caratteristici con danno funzionale per lo più modesto o assente.</i>
<b>ARTERIE CORONARIE</b> - Lesioni simil-aterosclerotiche dei vasi più esposti alle radiazioni, in particolare arteria coronaria discendente di sinistra ed arteria coronaria di destra. <i>Quadri di cardiopatia ischemica, talvolta silente. L'infarto miocardico è una complicanza relativamente frequente nei pazienti trattati in passato per morbo di Hodgkin o per carcinoma della mammella, specie a sinistra.</i>
<b>SISTEMA DI CONDUZIONE E SISTEMA NERVOSO AUTONOMO</b> - Fibrosi interstiziale con alterazione funzionale. <i>Aritmie sinusale, bradicardia, extrasistolia ventricolare, blocchi A-V, blocchi di branca. Mancata percezione del dolore anginoso, mancata modificazione della F.C. con gli atti del respiro, tachicardia.</i>

Tab. 4



### Conclusioni

La cardiotoxicità iatrogena in oncologia si è andata evidenziando con il progredire delle opzioni terapeutiche e con l'aumento dei pazienti affetti da tumore e lungo sopravvivenza per guarigione o stabilizzazione della loro malattia. Le attuali conoscenze sulla tossicità dei vari trattamenti, sulla importanza dei vari fattori di rischio, sulla possibilità di trattamenti cardioprotettivi e sulla utilità del monitoraggio cardiaco in corso di terapia oncologica, dovrebbero ridurre in futuro le probabilità che compaiano complicanze importanti a carico dell'apparato cardiovascolare. Sarà necessario comunque un adeguato follow-up ed una stretta interazione tra cardiologo ed oncologo per poter confermare nel futuro tali speranze.

*N.d.r.* Per comodità del lettore abbiamo chiesto agli AA. di corredare il testo di una tabella con le corrispondenze fra la denominazione farmacologica dei diversi chemioterapici citati nella trattazione e il relativo nome commerciale. Ringraziamo gli Autori per la disponibilità dimostrata nella compilazione della tabella.

## Nomi commerciali dei principali farmaci citati

Classe/sottoclasse	Nome generico	Nome commerciale
<b>CHEMIOTERAPICI</b>		
<b>Antibiotici</b>		
Antracicline	doxorubicina	ADRIPLASTINA EBEWE DOXORUBICINA CAELIX (formula liposomiale) MYOCET (formula liposomiale)
	epirubicina	FARMORUBICINA
	daunorubicina	DAUNOBLASTINA Pharmacia Italia, Pfizer DAUNOXONE
	Idarubicina	ZAVEDOS
<b>Alchilanti</b>		
Mostarde Azotate	ciclofosfamida	ENDOXAN BAXTER
Composti del Platino	cisplatino	CISPLATINO Mayne, Pharmacia Italia, Segix, Teva
		CITOPLATINO PLATAMINE PLATINEX
<b>Antimetaboliti</b>		
Analoghi Pirimidinici	5-fluorouracile	EFUDIX FLUOROURACILE Icn, Mayne, Teva
	capecitabina	XELODA
<b>Alcaloidi di origine vegetale</b>		
Taxani	paclitaxel	TAXENE TAXOL
<b>Altri</b>	arsenico triossido	TRISENOX
<b>FARMACI BIOLOGICI</b>		
<b>Anticorpi monoclonali</b>	trastuzumab	HERCEPTIN
	bevacizumab	AVASTIN
<b>Piccole molecole</b>	imatinib mesilato	GLIVEC
<b>ORMONI</b>		
<b>Antiestrogeni</b>	tamoxifene	KESSAR LEDERTAM NOLVADEX TAMOXENE TAMOXIFENE Big, Eg PHT
<b>Antiaromatasi</b>	anastrozolo	ARIMIDEX
	letrozolo	FEMARA
	exemestane	AROMASIN
<b>Antiandrogeni</b>		
PERIFERICI steroidei	ciproterone	ANDROCUR
PERIFERICI non steroidei	bicalutamide	CASODEX
	flutamide	DROGENIL EULEXIN FLUPROST FLUTAMIDE Eg, Fidia, Hexa, Ipsen Merk, PHT, Segix, Teva
CENTRALI Analoghi dell'ILH-RH	triptorelina	DECAPEPTYL GONAPEPTYL
	buserelina	SUPRAFACT
	goserelin	ZOLADEX

## Bibliografia

- Schultz PN, Beck ML, Stava C, Vassilopoulou-Sellin R. Health profiles in 5836 long-term cancer survivors. *Int J Cancer* 2003; 104: 488-495.
- Oeffingere KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1572-82.
- De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles & Practice of Oncology* (6th ed). Philadelphia (PA): Lippincott, Williams and Wilkins, 2001.
- Youssef G, Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 233-243.
- Bonadonna G, Robustelli della Cuna G. *Medicina Oncologica*. (7a Ed.), Milano: Masson, 2003.
- Ng R, Better N, Green MD. Anticancer agents and cardiotoxicity. *Semin Oncol* 2006; 33: 2-14.
- Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in the new breast cancer survivors: review of potential cardiac problem in cured patients. In 2006 ASCO Educational Book, Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology, 2006: 45-47.
- Steinherz LJ, Yahalom J. Cardiac toxicity. In De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer. Principles and Practice of Oncology* (6th ed). Philadelphia (PA): Lippincott, Williams and Wilkins, 2001: 2904-2921.
- Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A et al. Left ventricular diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood: relation with systolic function, symptoms, and pathophysiology. *Br Heart J* 1995; 73: 340-350.
- Van Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710-717.
- Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7685-7696.
- Berry GJ, Jorden M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 7: 630-637.
- Hale ER, Lipshultz S, Constine L. Latent injury after the double-edged sword of chemo/radiation. In 2005 ASCO Educational Book, Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology, 2005: 739-746.
- Ginsberg JP, Cnaan A, Zhao H et al. Using health-related quality of life measures to predict cardiac function in survivors exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3149-3155.
- Sparano JA, Hu P, Rao RM et al. Phase II trial of doxorubicin and paclitaxel plus granulocyte colony-stimulating factor in metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3828-3834.
- Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med* 2006; 57: 485-498.
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749-2754.
- Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1444-1454.
- Cvetkovic RS, Scott LJ. Dexrazoxane: a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. *Drugs* 2005; 65: 1005-1024.
- Wouters KA, Kremer LC, Miller TL et al. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the promising strategies; *Br J Haematol* 2005; 131: 561-578.
- Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351: 145-153.
- Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981; 141: 758-763.
- Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004; 109: 3122-3131.
- Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1725-1732.
- Perez EA. Paclitaxel and cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3481-3482.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
- Saad SY, Alkharfy KM, Arafah MM. Cardiotoxicity effects of arsenic trioxide/ imatinib mesilate combination in rats. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58: 567-573.
- Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002; 95: 1592-1600.
- Schneider JW, Chang AY, Garratt A. Trastuzumab cardiotoxicity: speculations regarding pathophysiology and targets for further study. *Semin Oncol* 2002; 29(3 Suppl 11): s22-28.
- Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1215-1221.
- Bengala C, Zamagni C, Pedrazzoli P et al. Cardiac toxicity of trastuzumab in metastatic breast cancer patients previously treated with high-dose chemotherapy: a retrospective study. *Br J Cancer* 2006; 94: 1016-1020.
- Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity. New insights based of clinical course and response of medical treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7820-7826.
- Negro A, Brar BK, Lee KF. Essential roles of Her2/erbB2 in cardiac development and function. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 1-12.
- Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004; 22: 322-329.
- Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW et al. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 117-124.
- Zielinski S. FDA, Genentech warn of heart problems with bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1353-1360.
- Kerkela R, Grazette L, Yakobi R et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006; 12: 908-916.
- ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifene, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
- Bailar JC III, Byar D. Estrogen treatment for cancer of the prostate. *Cancer* 1970; 26: 257-261.
- Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C et al. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 346-356.
- Lee PJ, Mallik R. Cardiovascular effect of radiation therapy: Practical approach to radiation therapy-induced heart disease. *Cardiol Rev* 2005; 13: 346-356.
- Perez CA, Brady LW (eds). *Principles and practice of radiation oncology* (4th ed). Philadelphia PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004.
- Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB. Cardiac toxicity following thoracic radiation. *Semin Oncol* 2005; 32(suppl 3): s71-80.
- Patt DA, Goodwin JS, Kuo YF et al. Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7475-7482.
- Lee CK, Aeppli D, Nierengarten ME. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 169-179.
- Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 447-453.
- Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS et al. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45: 55-75.