

CARDIO-ONCOLOGIA

2015

PROGETTO SPECIALE
"CARDIO-ONCOLOGIA" 2013-2015

 **Intermedia** EDITORE

Via Malta 12/B – 25124 Brescia
Tel. 030.226105 – fax. 030.2420472
intermedia@intermedianews.it – www.medinews.it

Indice

Consiglio direttivo nazionale AIOM 2013-2015	5
Consiglio direttivo ANMCO	6
Consiglio direttivo AICO	7
Consiglio direttivo ICOS	8
1. Introduzione	9
2. Valutazione della cardiotossicità: il danno miocardico	11
2A. Come si classifica	11
2B. Come si valuta	14
3. Cardiotossicità da radioterapia	33
3A. Radioterapia e cuore: il punto di vista del cardiologo	33
3B. Radioterapia e cuore: il punto di vista del radio-oncologo	67
4. I fattori di rischio cardiovascolare: obesità, sindrome metabolica e diabete	83
5. Cardiotossicità da ormonoterapia	105
5A. Cardiotossicità nel carcinoma mammario da inibitori dell'aromatasi	105
5B. Cardiotossicità nel carcinoma mammario da LHRH-analoghi	124
5C. Terapia di deprivazione androgenica nel carcinoma della prostata e rischio cardiovascolare	133
6. La cardiotossicità da farmaci antiemetici usati in oncologia	153
7. Trombosi e cancro	169
8. Focus: nuovi farmaci anticoagulanti, le indicazioni nel paziente oncologico	177
9. News 2015: S1 e raltitrexed. Breaking news in cardio-oncologia	185
10. Ruolo dell'infermiere nella gestione del paziente oncologico prima, durante e dopo trattamenti potenzialmente cardiotossici	189
11. Cardio-oncologia: dai modelli organizzativi dell'ambulatorio cardio-oncologico all'espletamento della consulenza cardio-oncologica	213

Gruppo di lavoro “Cardio-Oncologia 2013-2015”

Stefania Gori

*U.O.C. Oncologia Medica - Ospedale Sacro Cuore -
Don Calabria di Negrar (VR)*

Enrico Barbieri

*U.O.C. Oncologia Medica - Ospedale Sacro Cuore -
Don Calabria di Negrar (VR)*

Sandro Barni

*U.O. Oncologia Medica - A.O. Treviglio-Caravaggio
(BG)*

Lucia Belli

DH Oncologia Medica - Azienda USL 12 Viareggio (LU)

Mariangela Ciccarese

U.O. Oncologia - Ospedale Vito Fazzi di Lecce

Cristina Falci

U.O. Oncologia Medica 2 - IOV di Padova

Jennifer Foglietta

*S.C. Oncologia Medica - Ospedale S. Maria della
Misericordia di Perugia*

Nicola Maurea

*S.C. di Cardiologia, Istituto Nazionale per lo Studio
e la Cura dei Tumori, Fondazione Giovanni Pascale -
IRCCS di Napoli*

Giulia Russo

Centro Cardiovascolare - AAS1 Triestina

Paolo Spallarossa

*Clinica delle Malattie dell'Apparato Cardiovascolare -
IRCCS San Martino IST di Genova*

Luigi Tarantini

*U.O.C. Cardiologia - AULSS1 - Ospedale
San Martino di Belluno*

La versione PDF del libro è scaricabile dai siti delle società scientifiche.

*Le diapositive utilizzabili per le presentazioni relative ad ogni capitolo sono scaricabili dal sito
www.aiom.it.*

Consiglio direttivo nazionale AIOM 2013-2015



Presidente

Carmine Pinto

Arcispedale S. Maria Nuova - IRCCS di Reggio Emilia

Segretario Nazionale

Stefania Gori

Oncologia Medica - Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria di Negrar (VR)

Tesoriere Nazionale

Fabio Puglisi

Oncologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine

Consiglieri Nazionali

Giuseppe Altavilla

Oncologia Medica - A.O.U. Policlinico G. Martino di Messina

Giordano Beretta

Oncologia Medica - Humanitas Gavazzeni di Bergamo

Saverio Cinieri

Oncologia - ASL di Brindisi

Lucia Del Mastro

Oncologia Medica - IRCCS A.O.U. San Martino - IST di Genova

Massimo Di Maio

Oncologia Medica - A.O.U. San Luigi Gonzaga di Orbassano (TO)

Rosa Rita Silva

Oncologia Medica - A.V. 2 Fabriano - ASUR Marche

Pierosandro Tagliaferri

Oncologia Medica - Fondazione Tommaso Campanella - Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

Giuseppe Tonini

Oncologia Medica - Università Campus Bio-Medico di Roma

Consiglio direttivo ANMCO



Associazione Nazionale
Medici Cardiologi
Ospedalieri

Presidente

Michele Massimo Gulizia

*Ospedale Garibaldi-Nesima - Azienda Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione
"Garibaldi" di Catania*

Vice Presidenti

Antonio Francesco Amico

Ospedale San Giuseppe da Copertino - Copertino (LE)

Furio Colivicchi

Ospedale San Filippo Neri di Roma

Past President

Francesco Maria Bovenzi

Nuovo Ospedale San Luca di Lucca

Presidente Designato

Andrea Di Lenarda

Centro Cardiovascolare Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 1 Triestina

Segretario Generale

Federico Nardi

Azienda Sanitaria VCO - Ospedale Castelli di Verbania

Tesoriere

Carmine Riccio

Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta

Consiglieri

Gianfranco Alunni

Azienda Ospedaliera Universitaria di Perugia Ospedale Santa Maria della Misericordia di Perugia

Roberto Caporale

Azienda Ospedaliera di Cosenza Presidio Ospedaliero dell'Annunziata di Cosenza

Giancarlo Casolo

Ospedale Versilia di Lido di Camaiore (LU)

Giuseppe Di Tano

Azienda Istituti Ospitalieri di Cremona

Giovanna Geraci

Azienda Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello Presidio Ospedaliero V. Cervello di Palermo

Guerrino Zuin

Ospedale dell'Angelo di Mestre (VE)

Consiglio direttivo AICO



Associazione Italiana
di CardiOncologia

Presidente

Nicola Maurea

*Struttura Complessa di Cardiologia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori,
Fondazione Giovanni Pascale - IRCCS, Napoli*

Vice-Presidente

Sandro Barni

Oncologia Medica - A.O. Treviglio-Caravaggio (BG)

Segretario

Stefano Oliva

Cardiologia, IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari

Tesoriere

Rosario Vincenzo Iaffaioli

*Struttura Complessa di Oncologia Medica Addominale, Istituto Nazionale per lo Studio e
la Cura dei Tumori, Fondazione Giovanni Pascale - IRCCS, Napoli*

Consiglieri:

Claudio Arra

*S. S. D. Sperimentazione Animale, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori,
Fondazione Giovanni Pascale - IRCCS, Napoli*

Carmela Coppola

*Struttura Complessa di Cardiologia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori,
Fondazione Giovanni Pascale - IRCCS, Napoli*

Michelino De Laurentiis

*U.O. C. Oncologia Medica Senologica, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei
Tumori, Fondazione Giovanni Pascale - IRCCS, Napoli*

Claudia De Lorenzo

*Dipartimento di Medicina molecolare e Biotecnologie mediche, Università degli Studi di
Napoli Federico II*

Attilio Guarini

U.O.C. Ematologia, IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari

Chiara Lestuzzi

Cardiologia, CRO di Aviano (PN)

Vincenzo Montemurro

Cardiologia, Presidio "Scillesi d'America" di Scilla (RC)

Luigi Padeletti

*Università degli Studi di Firenze, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica di
Firenze*

Pasquale Perrone Filardi

Università degli Studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Scienze biomediche avanzate

Consiglio direttivo ICOS



International
Cardioncology Society

President

Giuseppe Curigliano

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

Past President

Carlo Cipolla

Divisione di Cardiologia - Istituto Europeo di Oncologia - Milano

Vice-President

Daniela Cardinale

Unità di Cardioncologia - Istituto Europeo di Oncologia - Milano

Scientific Secretary

Maria Teresa Sandri

Divisione di medicina di Laboratorio - Istituto Europeo di Oncologia - Milano

Scientific Committee

Fabio Ciceri

Divisione di Ematoncologia - Ospedale S.Raffaele - Milano

Tommaso De Pas

Unità di Oncologia Medica dei Sarcomi e Timomi - Istituto Europeo di Oncologia Milano

Aaron Goldhirsch

Dipartimento di Medicina - Istituto Europeo di Oncologia - Milano

Piergiuseppe Pelicci

Dipartimento Oncologia Sperimentale - Istituto Europeo di Oncologia - Milano

Thomas Suter

University Hospital - Bern

Education/Guideline Committee

Adriana Albini

Dipartimento Infrastruttura Ricerca e Statistica - Arcispedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia

Alessandro Colombo

Divisione di Cardiologia - Istituto Europeo di Oncologia - Milano

1 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 circa 3 milioni stimati per il 2015, con un incremento del 17% rispetto al 2010 (+20% per i maschi e +15% per le femmine)¹.

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 secondo volume altri argomenti rispetto a quelli affrontati nella precedente edizione "Cardio-oncologia 2011-2013"².

Sono quindi state prese in esame in questa edizione alcune problematiche, come, ad esempio:

- i rapporti tra radioterapia e cuore, tenendo conto da un lato dei progressi tecnologici in campo radioterapico e, dall'altro, delle interazioni tra radioterapia, terapie sistemiche antitumorali e fattori di rischio cardiovascolari presenti nel paziente al momento del trattamento ed emergenti nel corso degli anni nei lungo-sopravvissuti;
- la cardiotossicità dell'ormonoterapia;
- la cardiotossicità dei farmaci antiemetici.

Di particolare interesse sono inoltre la consulenza cardio-oncologia e l'organizzazione dell'ambulatorio di cardio-oncologia: tali aspetti sono stati affrontati in questo volume, riportando anche un esempio di format della consulenza cardio-oncologica.

Ricordiamoci infatti che gli obiettivi della cardio-oncologia sono:

- comprendere i meccanismi della cardiotossicità,
- fornire definizioni uniformi e condivise della cardiotossicità,
- 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 secondo 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 oncologici².

Bibliografia

1. *I numeri del cancro in Italia 2015*. www.aiom.it
2. *Cardio-oncologia 2011-2013*. Intermedia Editore, Brescia. www.aiom.it

2 Valutazione della cardiotossicità: il danno miocardico

Laura Massa¹, Alessandro Colombo², Maria Teresa Sandri², Michela Salvatici², Daniela Cardinale², Donato Mele³, Giulia Russo⁴

A. Come si classifica

È noto da tempo che alcuni farmaci oncologici possono causare un danno al miocardio. Con il termine di cardiotossicità si intende proprio la presenza di un evento cardiaco che avviene in corso di terapia oncologica o correlato alla terapia oncologica. I farmaci maggiormente implicati in un danno miocardico sono le antracicline. La cardiotossicità da antracicline viene classificata in acuta e cronica o a insorgenza tardiva¹. Accanto alla manifestazione clinica della cardiotossicità, che si rivela in genere con uno scompenso cardiaco (SC) numerosi studi hanno evidenziato una cardiotossicità subclinica che è caratterizzata da una disfunzione ventricolare sinistra silente o asintomatica. Con l'avvento della terapia con anticorpi monoclonali (per esempio trastuzumab) è stata riscontrata un'altra forma di cardiotossicità. Esistono così due tipi di tossicità cardiaca che si distinguono per alcune peculiarità e che considerano i due trattamenti a oggi maggiormente studiati come rappresentativi di tossicità cardiaca: le antracicline da un lato e il trastuzumab dall'altro (Tabella 1)².

La società americana di Cardiologia nell'ultima revisione delle linee guida sullo scompenso cardiaco ha messo in evidenza, come per la cardiopatia ischemica, la presenza di fattori di rischio stabiliti, la presenza di fasi sintomatiche e fasi asintomatiche e che i trattamenti prescritti a ogni stadio possono ridurre la morbilità e la mortalità. La progressione dello scompenso cardiaco può essere divisa in quattro stadi:

- **stadio A:** patologie o condizioni a rischio di sviluppare SC (diabete mellito, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, trattamenti chemioterapici, eccetera), in assenza di danno cardiaco strutturale o funzionale (a carico di miocardio, pericardio o strutture valvolari) e di segni e sintomi di scompenso cardiaco;
- **stadio B:** danno strutturale miocardico asintomatico (anomalie valvolari, pregresso infarto miocardico, ipertrofia o dilatazione ventricolare, con o senza disfunzione ventricolare sinistra sistolica o diastolica);

1. Cardiologia, Ospedali Riuniti di Trieste

2. Cardioncologia, Istituto Europeo di Oncologia IEO di Milano

3. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ferrara

4. Centro Cardiovascolare, AAS1 Triestina

	Tipo I	Tipo II
Agenti responsabili	Doxorubicina	Trastuzumab
Tipo di decorso e risposta alla terapia cardioprotettrice	Il danno è permanente e irreversibile. C'è possibilità di stabilizzazione, ma può recidivare anche a distanza di anni	Con l'interruzione del trattamento possibilità di recupero
Dose-effetto	Dose effetto-correlata e cumulativa	Non dose effetto-correlata
Rechallenge	Alta probabilità di una disfunzione ricorrente, progressiva, che può esitare in un intrattabile scompenso cardiaco e morte	Sono necessari dati maggiori per poter valutare la possibilità di rechallenge
Danni ultrastrutturali	Vacuolizzazione, disarrangiamenti e dispersione delle miofibrille; necrosi	Non apparenti danni ultrastrutturali

TABELLA 1

- **stadio C:** danno strutturale miocardico associato a sintomi attuali o progressi (dispnea o ridotta tolleranza allo sforzo);
- **stadio D:** pazienti con scompenso cardiaco refrattario (danno strutturale miocardico avanzato con sintomi a riposo)³ (Figura 1).

Anche in campo oncologico esiste una classificazione della tossicità cardiaca: il CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) è uno strumento che fornisce uno standard per la descrizione e lo scambio di informazioni sulla sicurezza dei trattamenti oncologici. Il CTCAE è usato per definire i parametri di un protocollo clinico (come la dose massima tollerata e la tossicità dose-limitante), per fornire la valutazione di eleggibilità e le linee guida per l'aggiustamento posologico. Il CTCAE facilita la valutazione di nuove terapie oncologiche, le modalità di trattamento e il confronto tra i profili di tossicità delle varie terapie⁴ (Figura 2).

Quindi, la cardiotossicità è soprattutto vista come disfunzione ventricolare sinistra e valutata prevalentemente con metodiche non invasive quali l'ecocardiografia. La tossicità cardiaca che è stata considerata come evento avverso durante i trial clinici di fase III del trastuzumab trova la seguente definizione:

1. presenza di disfunzione ventricolare sinistra, sia globale che segmentaria,
2. la presenza di nuovi segni e sintomi di scompenso cardiaco,
3. una riduzione della frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro rispetto al basale del 5% o al di sotto del 55% con segni e sintomi di scompenso,
4. una riduzione della FE del ventricolo sinistro rispetto al basale almeno del 10% o al di sotto del 55% senza segni e sintomi di scompenso.

Il controllo della FE è il metodo più semplice per scoprire la presenza di cardiotossicità per cui una riduzione del 10% rispetto al basale o sotto al 50% sono considerati criteri per interrompere la terapia oncologica in atto.

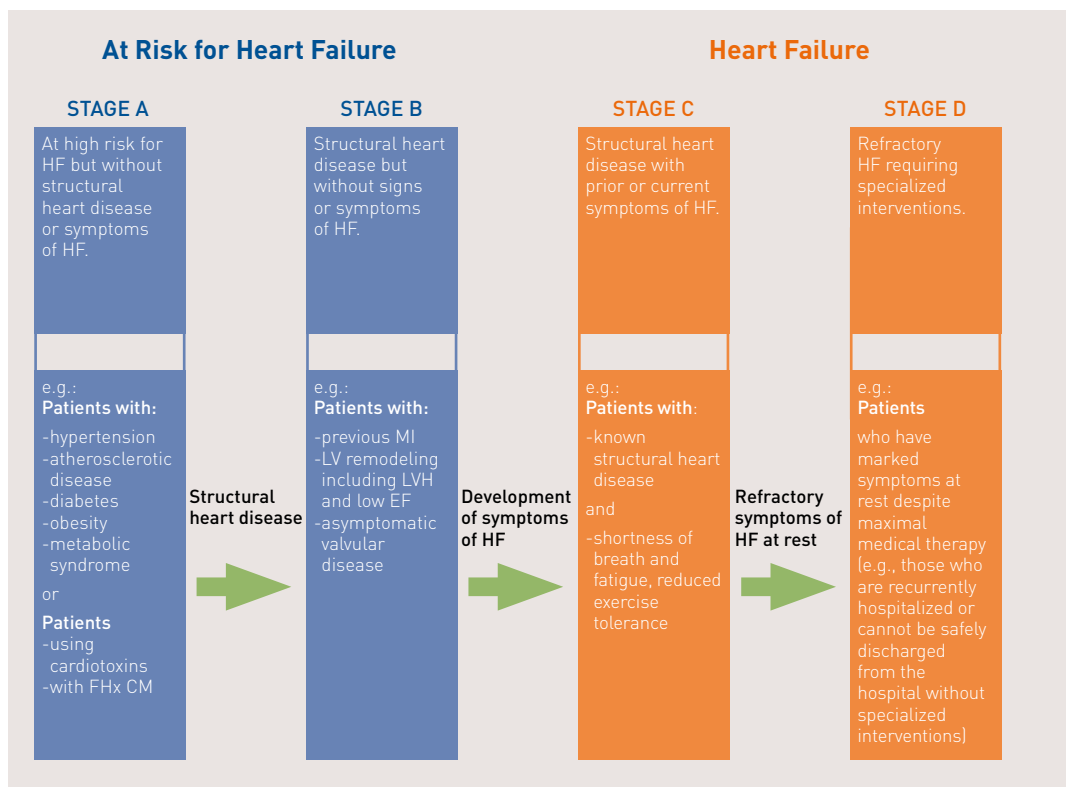


FIGURA 1

CTCAE heart failure		AHA/ACC heart failure stage	NYHA functional class
Grade 1	Asymptomatic (biomarker or imaging evidence of cardiac dysfunction)	B	I
Grade 2	Symptoms with mild to moderate level of exertion	C	II
Grade 3	Severe symptoms at rest or minimal activity		III-IV
Grade 4	Life threatening	D	IV
Grade 5	Death		

CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events, AHA American Heart Association, ACC American College of Cardiology, NYHA New York Heart Association

FIGURA 2

B. Come si valuta

I biomarcatori

L'utilizzo di biomarcatori cardiospecifici rappresenta un promettente mezzo diagnostico per l'identificazione precoce, la valutazione e il monitoraggio della cardiotossicità, mediante un approccio minimamente invasivo, meno costoso delle tecniche di imaging, facilmente ripetibile e con il vantaggio di non esporre il paziente a radiazioni ionizzanti. Inoltre l'interpretazione dei risultati non dipende dall'esperienza dell'operatore, eliminando il problema della variabilità intra- e inter-osservatore tipico delle tecniche ecocardiografiche.

Troponina

La troponina è un complesso proteico composto da 3 subunità distinte (denominate troponina C, T e I) che partecipa insieme alle molecole di actina e tropomiosina alla formazione del filamento sottile del muscolo striato (Figura 3). Ciascuna subunità ha una funzione specifica nel processo della contrazione mediando l'interazione tra actina e miosina. Mentre la troponina C è comune a tutti i tipi di cellula muscolare striata, le troponine I e T hanno una isoforma specifica per la fibrocellula miocardica. Oltre a una specificità tissutale pressoché assoluta, le troponine I e T possiedono una maggiore sensibilità rispetto a biomarcatori come le CPK (creatinfosfochinasi) e l'isoenzima CPK-MB nell'identificare una necrosi miocardica anche di lieve entità e sono da tempo divenute il gold standard per l'identificazione del danno miocardico di qualsiasi eziologia⁵. Il ruolo delle troponine nella diagnosi e nella stratificazione prognostica dei pazienti con sindromi coronariche acute è ormai ampiamente consolidato⁶. Più recentemente è stata valutata la loro possibile applicazione anche in campo oncologico, per la diagnosi precoce del danno cardiaco indotto dai trattamenti farmacologici antineoplastici e per la stratificazione del rischio cardiaco a breve e a lungo termine dei pazienti oncologici.

Troponina - biomarcatore di cardiotossicità indotta da antracicline

Il ruolo delle troponina cardiaca quale indicatore precoce di cardiotossicità indotta dalle antracicline (AC) e come fattore predittivo dello sviluppo di una successiva disfunzione cardiaca è stato descritto per la prima volta da Seino et al.⁷ in ratti ipertesi spontanei nel 1995. Numerosi studi successivi hanno evidenziato l'utilità clinica del monitoraggio della troponina per identificare l'entità del danno indotto dal trattamento antitumorale.

Le prime evidenze cliniche sono state riportate in popolazioni pediatriche trattate con chemioterapia contenente AC^{8,9}. Studi successivi hanno dimostrato che la troponina I è un marker sensibile e specifico di danno miocardico anche in pazienti adulti trattati con chemioterapia ad alte dosi ed è capace di predire, in fase molto precoce, sia lo sviluppo di

una successiva disfunzione cardiaca che della sua severità. In un'ampia popolazione seguita per un lungo follow-up l'incremento della troponina dopo chemioterapia ad alte dosi è risultata correlata con gli eventi cardiaci avversi e ha consentito di identificare tre differenti livelli di rischio cardiaco, corrispondenti a tre diversi tipi di rilascio del marcatore¹⁰. In questo studio i pazienti che non hanno mostrato un aumento della troponina dopo chemioterapia non sono andati incontro a riduzione significativa della frazione d'eiezione ventricolare sinistra (FEVS) e hanno avuto una buona prognosi cardiologica, con una incidenza di eventi cardiaci avversi molto bassa (1%) durante un periodo di osservazione di oltre 3 anni. Al contrario, i pazienti con troponina I positiva hanno avuto un'incidenza di eventi avversi significativamente superiore. In particolare, tra i pazienti con troponina positiva, la persistenza dell'incremento del marcatore dopo 1 mese dalla fine della chemioterapia è risultata associata a una maggiore severità della disfunzione cardiaca e a una più alta incidenza di eventi clinici avversi rispetto ai pazienti con un incremento solo transitorio del marcatore (84% vs. 37%; $p < 0.001$) (Tabella 2, Figura 4). Considerando l'alto valore predittivo negativo della troponina emerso da questo studio (99%), l'utilizzo di questo marcatore permette di identificare accuratamente e in fase precoce i pazienti a basso rischio di disfunzione miocardica o di eventi cardiaci avversi (il 70% dei pazienti in questo studio), i quali non necessitano di una sorveglianza cardiologica stretta dopo chemioterapia.

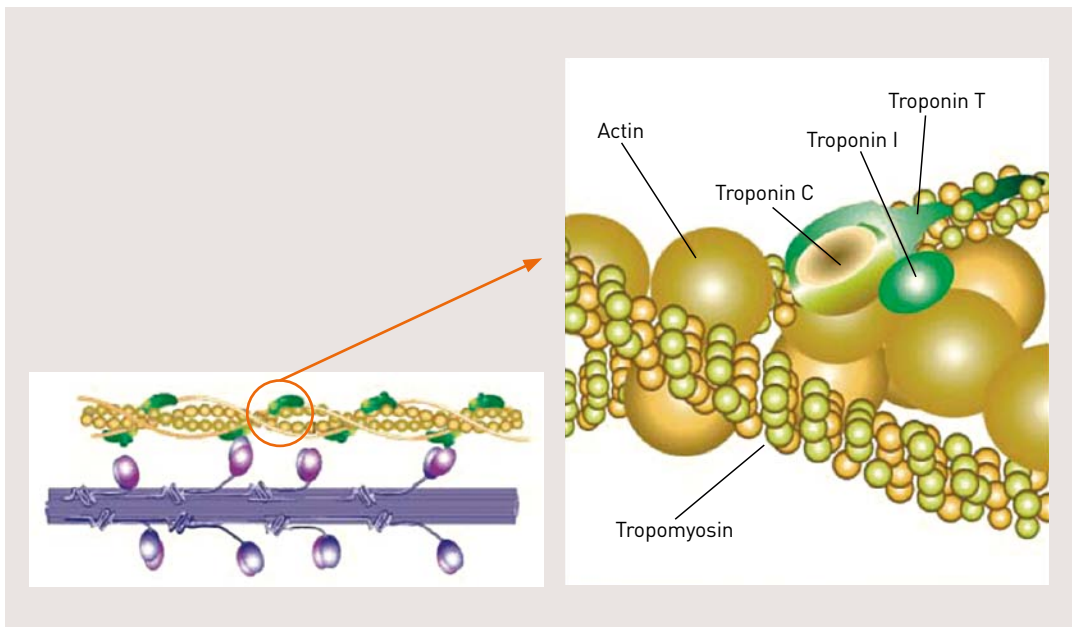


FIGURA 3

	Totale (n=703)	TnI neg/neg (n=495)	TnI pos/neg (n=145)	TnI pos/pos (n=63)
Morte improvvisa, n (%)	3 (0,4)	0 (0)	0 (0)	3 (5)
Morte cardiaca, n (%)	2 (0,3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)
Edema polmonare acuto, n (%)	3 (0,4)	0 (0)	1 (0,7)	2 (3)
Scopenso cardiaco, n (%)	47 (7)	1 (0,2)	18 (12)	28 (44)
Disfunzione VS asintomatica	37 (5)	2 (0,4)	24 (17)	11 (17)
Aritmie ipercinetiche, n (%)	17 (2)	2 (0,4)	10 (7)	5 (8)
Disturbi di conduzione con necessità di impianto di PM, n (%)	2 (0,3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)
TOTALE EVENTI, n (%)	111 (16)	5 (1)	53 (37)	53 (84)* †

TABELLA 2. Eventi cardiaci durante un follow-up medio di 3.5 anni in 703 pazienti trattati con chemioterapia stratificati in base ai valori di Troponina I (senza incremento = neg/neg, incremento transitorio = pos/neg e incremento persistente = pos/pos) (Modificata da Cardinale 2004).

VS = ventricolare sinistra; PM = pacemaker; TnI = Troponina I. *P <0.001 vs. TnI neg/neg; † = p<0.001 vs. TnI pos/neg.

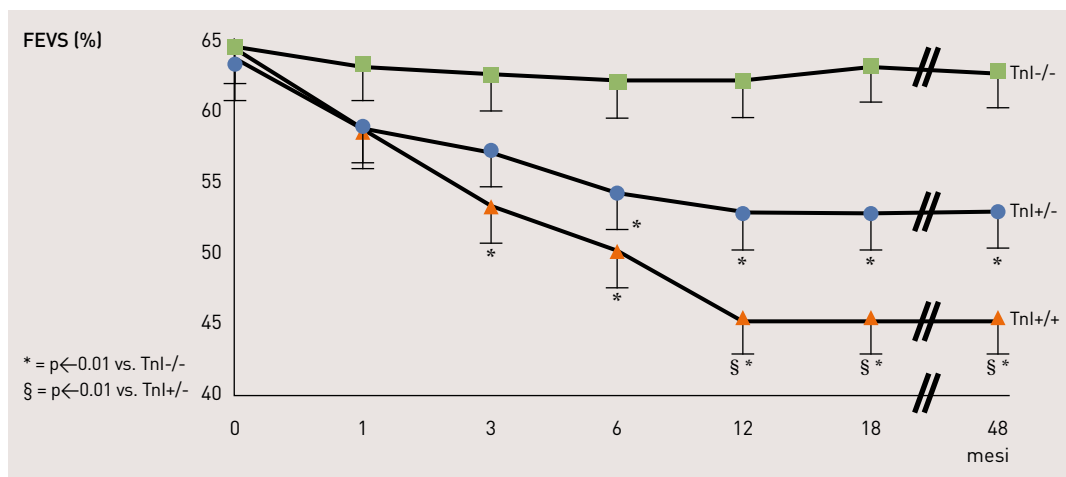


FIGURA 4

Un aumento della troponina I è stato identificato anche in pazienti sottoposti a trattamento con dosi standard di AC. Aurer et al.¹¹ hanno riportato un aumento di troponina T nel 15% dei pazienti trattati con dosi standard di AC e di mitoxantrone. In questi pazienti una riduzione significativamente maggiore della FEVS è stata osservata durante i successivi 12 mesi di follow-up. Specchia et al.¹² hanno descritto una riduzione si-

gnificativa di FEVS in pazienti con troponina I positiva trattati con AC per leucemia. Infine, Kilickap et al.¹³ hanno osservato un aumento di troponina T nei primi 3-5 giorni dopo la somministrazione di dosi standard di AC nel 34% dei pazienti e tale aumento è risultato predittivo di disfunzione diastolica ventricolare sinistra.

Troponina - biomarcatore di cardiotossicità indotta da nuovi farmaci oncologici

Più recentemente, la troponina è stata utilizzata anche nell'identificazione precoce del danno cardiotossico in pazienti trattati con nuovi farmaci oncologici. In 251 donne con tumore mammario trattate con trastuzumab la troponina I è stata in grado di identificare le pazienti a rischio di sviluppare disfunzione cardiaca e in particolare quelle in cui il recupero della funzione cardiaca era meno probabile, nonostante una terapia anti-scompenso ottimale. In questo studio durante terapia con trastuzumab è stato documentato lo sviluppo di disfunzione cardiaca nel 62% delle pazienti con troponina positiva e solo nel 5% delle pazienti con valori di troponina sempre nella norma ($p < 0,001$). Inoltre nelle pazienti con aumento della troponina I durante trastuzumab è stato riscontrato un rischio 3 volte più alto di non recuperare la funzione cardiaca anche dopo la sospensione del farmaco antineoplastico e una più alta incidenza di eventi cardiaci avversi¹⁴. Questa informazione può risultare utile non solo al cardiologo ma anche all'oncologo nel decidere se ricominciare il trastuzumab, particolarmente nella terapia adiuvante. Più di recente, Morris et al.¹⁵ hanno dimostrato un frequente incremento della troponina I in pazienti trattate sia con trastuzumab che con lapatinib, seguiti da chemioterapia con AC: l'incremento della troponina I precedeva la riduzione massima della FEVS. In uno studio prospettico, Schmidinger et al.¹⁶ hanno identificato un aumento della troponina T nel 10% dei pazienti con tumore renale metastatico trattato con sunitinib o sorafenib. Il 90% di questi pazienti sono andati incontro a una riduzione della FEVS sotto il limite della normalità o alterazioni della contrattilità regionale del ventricolo sinistro.

Questi dati nel loro complesso suggeriscono che la troponina può rappresentare un mezzo utile nella valutazione della cardiotossicità in pazienti trattati sia con agenti antitumorali tradizionali che di nuova generazione: probabilmente il rilascio di troponina rappresenta l'evento finale comune di diversi meccanismi di danno cardiotossico.

Troponina ad alta sensibilità

L'evoluzione tecnologica recente ha portato allo sviluppo di metodi di misurazione della troponine definiti ad "alta sensibilità", in grado di misurare in modo affidabile quantità molto basse di troponina non evidenziabili con altri metodi di dosaggio. Questi nuovi metodi di dosaggio sono di particolare interesse nel campo della cardiotossicità, che è caratterizzata da piccoli incrementi del biomarcatore rispetto agli aumenti più cospicui che possiamo osservare nelle sindromi coronariche acute. Con queste basse concentrazioni di troponina è di massima importanza usare sistemi che posseggano alta precisione anche a livelli molto bassi.

Il possibile utilizzo della troponina ad alta sensibilità in campo oncologico è stato proposto per la prima volta da Sawaya et al.¹⁷ in uno studio multicentrico nel quale, durante terapia con AC, taxani e trastuzumab, sono stati valutati a 3, 6, 9, 12 e 15 mesi troponina ad alta sensibilità e BNP (Brain Natriuretic Peptide) insieme a parametri di funzione cardiaca globale e regionale, utilizzando sia l'ecocardiografia tradizionale che le nuove metodiche di Doppler tissutale e *strain rate imaging* per lo studio della deformazione miocardica. Una riduzione nello *strain* longitudinale di picco e un incremento della troponina ad alta sensibilità sono risultati predittivi di successiva disfunzione ventricolare sinistra. Al contrario, variazioni della FEVS, dei parametri di funzione diastolica e dell'N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) valutati con gli stessi intervalli temporali non hanno mostrato valore predittivo.

Più recentemente Ky et al.¹⁸ hanno valutato l'associazione tra le variazioni di multipli biomarcatori durante terapia oncologica e lo sviluppo di disfunzione cardiaca successiva in una popolazione di 78 pazienti con tumore mammario trattati con lo stesso schema di trattamento oncologico. In questo studio variazioni precoci di troponina I e di mieloperossidasi (un marcatore di stress ossidativo) sono risultate associate a successivo sviluppo di cardiotossicità. Tuttavia il rischio di cardiotossicità è risultato maggiore nelle pazienti con un aumento dei livelli di troponina al termine del trattamento con AC. Questo studio conferma l'associazione tra positività della troponina ad alta sensibilità e lo sviluppo di cardiotossicità e sottolinea l'importanza del monitoraggio di questo marcatore nelle pazienti trattate con AC e trastuzumab.

Ruolo della troponina nella prevenzione della cardiotossicità

La possibilità di identificare i pazienti ad alto rischio di cardiotossicità mediante l'uso della troponina fornisce il razionale per strategie farmacologiche preventive in pazienti selezionati. In particolare l'utilità di un approccio di questo tipo è stata analizzata in uno studio randomizzato in cui 114 pazienti trattati con alte dosi di AC e con incremento precoce della troponina I sono stati randomizzati a un trattamento con l'ACE-inibitore enalapril o a nessun trattamento¹⁹. L'enalapril è stato iniziato 1 mese dopo la fine della chemioterapia, aumentato in ogni paziente sino alla massima dose tollerata e continuato per 12 mesi. Durante il follow-up (12 mesi), è stata osservata una significativa riduzione della FEVS - riduzione > 10 punti percentuali, associata a una riduzione al di sotto del limite della normalità (50%) - nel 43% dei pazienti non trattati e in nessuno dei pazienti trattati con enalapril ($p < 0,001$) (Figura 5). Inoltre l'incidenza di eventi cardiaci durante il follow-up è stata significativamente più elevata nei pazienti non trattati (52% vs 2%; $p < 0,001$) (Tabella 3).

L'utilità del monitoraggio della troponina è stata inoltre dimostrata in pazienti trattati con le più recenti terapie a bersaglio molecolare. In uno studio di fase I, Ederhy et al.²⁰ hanno osservato un incremento dei valori di troponina rispetto al basale durante trattamento con anticorpi monoclonali anti-VEGF e inibitori delle tirosin-chinasi in pazienti con tumori

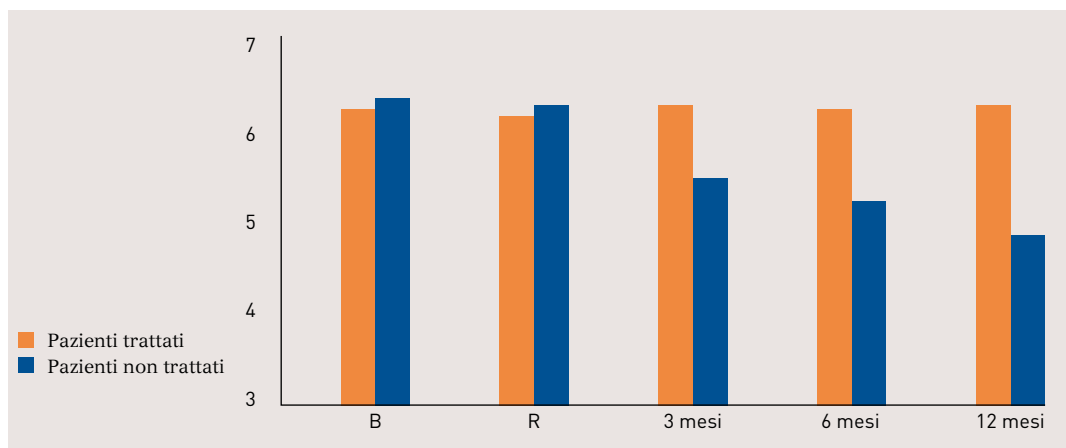


FIGURA 5. LVEF nei pazienti trattati e non trattati con enalapril al basale (B), alla randomizzazione (R), a 3, 6 e a 12 mesi

	Gruppo ACEI (n = 56)	Controlli (n = 58)	P
Morte improvvisa	0 (0%)	0 (0%)	NS
Morte cardiaca	0 (0%)	2 (3%)	NS
Edema polmonare acuto	0 (0%)	4 (7%)	NS
Scompenso cardiaco	0 (0%)	14 (24%)	< 0,001
Aritmie ipercinetiche	1 (2%)	10 (17%)	0,01
TOTALE EVENTI	1 (2%)	30 (52%)	< 0,001

TABELLA 3. Eventi cardiaci durante il follow-up nei pazienti trattati con enalapril (Gruppo ACEI) e nei controlli (Modificata da Cardinale D 2006¹⁹)

solidi metastatici. Tutti i pazienti con incremento del marcatore sono stati sottoposti a ecocardiogramma, risonanza magnetica cardiaca, TAC coronarica e coronarografia che hanno consentito di escludere altre possibili cause di incremento della troponina. La normalizzazione dei valori di troponina è stata ottenuta mediante trattamento con beta-bloccanti e acido acetilsalicilico. Dopo la normalizzazione del marcatore tutti i pazienti sono stati sottoposti a re-challenge con il farmaco antineoplastico oggetto di studio. In nessuno dei pazienti si è verificato un ulteriore aumento della troponina e non sono stati rilevati eventi cardiaci durante il follow-up. Il dato importante fornito dallo studio è che la troponina può essere utilizzata per identificare pazienti a maggior rischio di cardiotoxicità anche nel contesto degli studi clinici di fase I.

Implicazioni cliniche degli studi sulla Troponina

Da queste osservazioni si possono trarre rilevanti implicazioni cliniche. Poiché la troponina I è in grado di rilevare la presenza e la persisten-

za di un danno cardiaco subclinico dopo chemioterapia, ci consente di discriminare tra pazienti a più alto rischio di sviluppare cardiotossicità e pazienti con una buona prognosi cardiologica. L'alto valore predittivo negativo della troponina I (99%) permette, infatti, di identificare con sicurezza i pazienti a basso rischio, che rappresentano la maggior parte dei soggetti sottoposti a chemioterapia (70%), consentendoci di riservare le risorse necessarie per una stretta sorveglianza cardiologica ai soli pazienti "positivi". Inoltre, dato che queste informazioni prognostiche vengono fornite in uno stadio estremamente precoce, molto prima cioè del manifestarsi del danno funzionale e/o dei sintomi, è possibile mettere in atto strategie terapeutiche in una fase in cui la cardiotossicità è ancora potenzialmente prevenibile. Infine, la troponina I potrebbe essere utilizzata per testare l'efficacia e la sicurezza di nuovi farmaci antineoplastici o cardioprotettivi. È verosimile che terapie in grado di limitare o prevenire un incremento di troponina I dopo chemioterapia, così pure trattamenti cardiologici che possano favorirne la rapida normalizzazione, possano migliorare la prognosi cardiaca di questi pazienti.

A oggi non esiste ancora una chiara e robusta raccomandazione per l'utilizzo routinario della troponina come marker di cardiotossicità e il limite principale è rappresentato dal fatto che in base alla letteratura disponibile non è noto il momento in cui la troponina raggiunga il massimo valore in termini di sensibilità e specificità. In effetti, nella maggior parte dei protocolli utilizzati negli studi sulla troponina, è stata necessaria l'esecuzione di un notevole numero di prelievi per documentarne un incremento, soprattutto perché la tempistica di questo dipende dallo schema di trattamento antineoplastico utilizzato. Tuttavia la misurazione dei livelli di troponina immediatamente prima e dopo ogni ciclo di trattamento sembra essere sufficientemente efficace ed è ragionevolmente trasferibile dalla ricerca clinica alla pratica quotidiana. Ancora, il costo-efficacia dei prelievi multipli, il fatto che per adesso non vi siano studi di coorti multiple, la necessità di considerare il valore predittivo indipendente di tali biomarcatori e controllare le variabili confondenti fanno sì che ancora oggi si renda difficile la sua applicazione in campo clinico.

La Figura 6 illustra l'algoritmo proposto dalla European Society for Medical Oncology per la gestione della cardiotossicità in pazienti trattati con AC²¹. Sebbene non ancora validato in studi clinici prospettici di grandi dimensioni, include il ruolo della troponina nell'identificare i pazienti con cardiotossicità subclinica e il trattamento di questi con ACE-inibitore al fine di prevenire lo sviluppo di una successiva disfunzione ventricolare sinistra.

I Peptidi Natriuretici Cardiaci come indicatori di cardiotossicità

I peptidi natriuretici cardiaci (PNC) sono ormoni prodotti dal miocardio coinvolti in numerose funzioni per il mantenimento dell'omeostasi corporea e del rimodellamento cardiovascolare. Vengono rilasciati in seguito a una espansione del volume liquido circolante e al sovraccarico

di pressione a cui viene sottoposto il cuore e, mediante complesse interazioni con il sistema ormonale e nervoso, intervengono nei processi di regolazione della pressione arteriosa, del volume ematico e dell'equilibrio idro-salino. I PNC, che includono l'Atrial Natriuretic Peptide (ANP), il Brain Natriuretic Peptide (BNP) e le loro controparti inattive N-terminali (NT-proANP e NT-proBNP), sono un complesso di peptidi strutturalmente correlati con analoghe vie di degradazione ed effetti fisiologici. Lo sviluppo delle conoscenze riguardanti il significato fisiopatologico dei PNC, e la scoperta che l'insufficienza cardiaca e la disfunzione ventricolare sono legati a cambiamenti di una varietà di sostanze neuro-ormonali, hanno portato a ipotizzare che tali mediatori potessero essere degli utili biomarker nella gestione di molte patologie cardiovascolari e, in particolar modo, nello scompenso cardiaco²². Il miglioramento progressivo dei metodi di determinazione di queste molecole, ora misurabili rapidamente e con elevate prestazioni analitiche su numerosi analizzatori automatici, e numerosi studi che ne hanno indagata la potenziale utilità clinica hanno determinato un notevole interesse nella comunità scientifica per la possibile applicazione dei PNC quali marcatori di riferimento nella diagnosi e nel monitoraggio dei pazienti con insufficienza cardiaca^{23,24}. In parti-

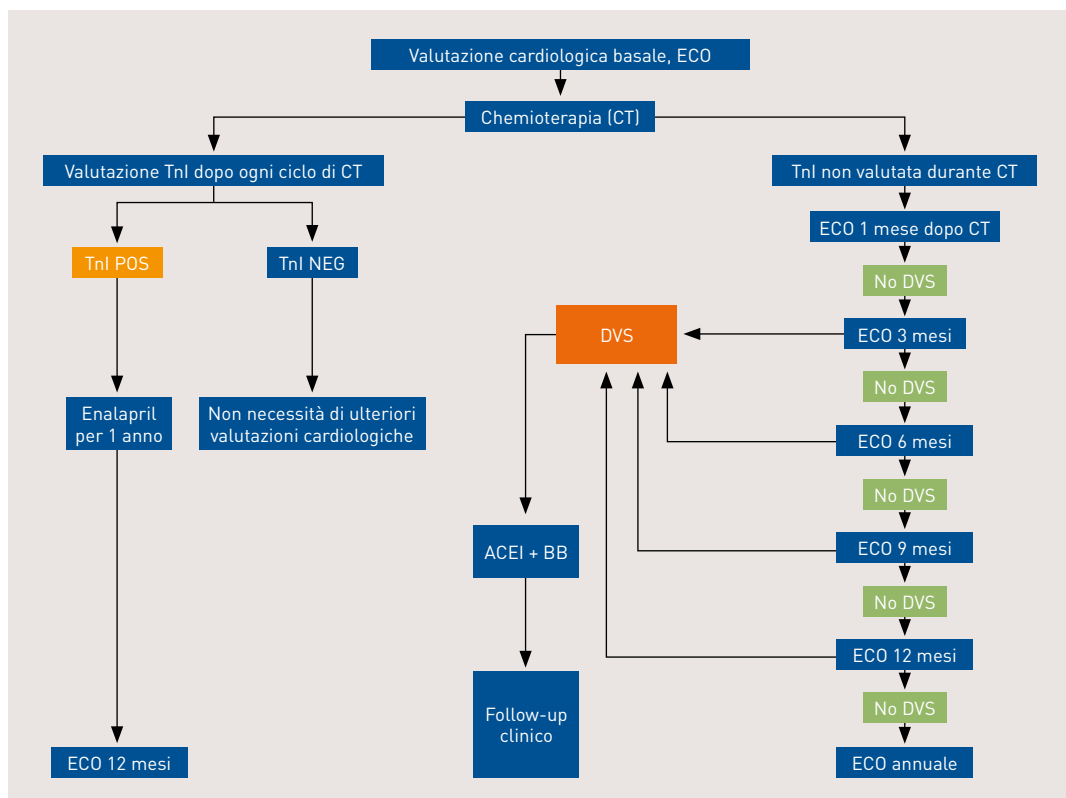


FIGURA 6

colare, la misura del BNP è divenuta uno strumento indispensabile nella gestione del paziente con scompenso cardiaco, tanto da essere inserita nelle ultime linee guida per la diagnosi e trattamento dello scompenso cardiaco cronico³. Poiché nella forma cronica di cardiotoxicità si sviluppa una cardiomiopatia dilatativa con alterazione 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 chemioterapia. Il primo studio che ha indagato l'informazione fornita dal BNP nella cardiotoxicità indotta dal trattamento con antracicline risale al 1998²⁵. Condotta su un campione di 27 pazienti con tumori ematologici, questo studio ha mostrato che livelli persistentemente elevati di BNP sono associati a una ridotta tolleranza cardiaca agli agenti cardioc tossici. Lo studio, suggerendo un possibile utilizzo dei livelli di BNP nella valutazione dello stato cardiaco dei pazienti con patologia ematologica dopo la somministrazione di antracicline, ha aperto la strada a una moltitudine di pubblicazioni sull'argomento²⁶⁻³⁴. Tali studi riguardanti l'analisi delle informazioni fornite dalla misurazione dei PNC nella rilevazione e, meno frequentemente, nella identificazione predittiva e stratificazione del rischio di cardiotoxicità tardiva indotta da farmaci antitumorali, hanno evidenziato, se pur con qualche eccezione^{9,10}, che variazioni dei valori plasmatici di BNP e/o NT-proBNP sono associate con gli indici ecocardiografici di disfunzione miocardica^{26,30-34}. I primi dati che hanno documentato il ruolo predittivo dell'NT-proBNP derivano da uno studio retrospettivo, condotto su 52 pazienti affetti da tumori sia solidi che ematologici trattati con chemioterapia ad alte dosi³². I pazienti sono stati sottoposti a un regolare monitoraggio della funzione diastolica e sistolica mediante ecocardiografia (prima del trattamento, a 4 mesi e a circa 1 anno dalla fine della chemioterapia), e alla misurazione delle concentrazioni di NT-proBNP in 6 diversi tempi di campionamento durante e dopo la somministrazione della chemioterapia (al basale, al termine dell'infusione e 12, 24, 36, 72 ore dopo la fine di ogni ciclo di trattamento). L'NT-proBNP misurato è risultato in grado di individuare, a seconda del rilascio in circolo e dei valori plasmatici raggiunti da tale molecola negli intervalli di tempo considerati, due gruppi di pazienti: pazienti senza variazioni significative dei livelli plasmatici di NT-proBNP o con solo un rialzo transitorio con tendenza a normalizzarsi poi alla 72^a ora e pazienti con livelli persistentemente elevati di NT-proBNP (NT-proBNP elevato alla 72^a ora). Quando non si è avuta alcuna variazione o si è verificato solo un rialzo transitorio dei valori dell'NT-proBNP, non è stata osservata nel follow-up alcuna variazione degli indici sistolici e diastolici misurati; al contrario, i pazienti con elevati valori di NT-proBNP fino alla 72^a ora, hanno mostrato una riduzione significativa della FEVS e degli indici diastolici di disfunzione ventricolare considerati. Lo studio si conclude con l'ipotesi che una valutazione della cinetica di rilascio del marcatore possa essere di aiuto nella valutazione predittiva dello sviluppo di una disfunzione cardiaca tardiva. Questi risultati trovano conferma in uno studio più recente³³ che ha valu-

tato su donne con tumore della mammella trattate con dose standard di antracicline l'informazione fornita dalle determinazioni di NT-proBNP. Il 38% di queste pazienti ha mostrato, nel periodo di monitoraggio, livelli persistentemente elevati del marcatore associati a un significativo decremento della LVEF a un anno. Contrariamente, in un'analisi condotta su 100 adulti trattati con antracicline e monitorati per un periodo superiore a un anno²⁸, non è stata osservata, nei 15 pazienti che hanno sviluppato un evento cardiaco, alcuna variazione dei livelli sierici di NT-proBNP, nè un precoce innalzamento dei livelli di NT-proBNP si è associato allo sviluppo di alcuna disfunzione sistolica. Meno definita è l'informazione dei PNC nella cardiotoxicità indotta da nuovi farmaci (anticorpi monoclonali, anti-angiogenetici e inibitori delle tirosin-chinasi). Pochi studi, su piccole popolazioni, principalmente pazienti con carcinoma mammario trattate con trastuzumab, hanno prodotto risultati contrastanti³⁴⁻³⁸. Infatti, se alcuni hanno definito il dosaggio dell'NT-proBNP un promettente strumento nella gestione del paziente trattato con le nuove terapie^{34,35}, altri studi non hanno confermato alcun ruolo predittivo dell'NT-proBNP^{36,37}. Ulteriori studi, prospettici e su popolazioni più ampie, consentiranno di definire meglio se il dosaggio del BNP possa essere una strategia perseguibile nella identificazione predittiva e precoce del danno cardiaco causato dalle nuove terapie.

Tuttavia, quello che risulta evidente è che l'informazione fornita dalle misurazioni del BNP e NT-proBNP nella valutazione della cardiotoxicità indotta da chemioterapia può risultare, in alcuni casi, di difficile interpretazione. La disomogeneità dai dati presenti in letteratura, la diversa tempistica di raccolta del campione, la dimensione del campione insufficiente, l'eterogeneità della popolazione studiata (gli studi sono stati rivolti sia a pazienti affetti da patologie ematologiche che da neoplasie solide, adulti ma anche bambini), la variabilità dei trattamenti e degli schemi adottati, la differente valutazione cardiologica (la valutazione degli indici cardiaci effettuata in maniera non standardizzata, con analisi talvolta di dati diastolici, altre volte di dati sistolici o, raramente, di entrambe) e la mancanza di un adeguato e dichiarato follow-up cardiologico rendono il confronto dei risultati dei diversi studi piuttosto complesso. A ciò dobbiamo aggiungere, inoltre, importanti aspetti metodologici legati ai test diagnostici disponibili. Anche se BNP e NT-proBNP provengono da un precursore comune (proBNP), queste due molecole mostrano notevole diversità di struttura biochimica, peso molecolare, attività biologica e vie di degradazione, rendendo impossibile la commutabilità delle informazioni cliniche fornite. Inoltre, tra i metodi di dosaggio di BNP, ci sono differenze sistematiche e ampie e i metodi non sono intercambiabili³⁹. Questo mette in evidenza che deve essere adottata cautela quando i PNC sono determinati con dosaggi diversi nei pazienti durante il follow-up.

Il BNP o NT-proBNP possono essere utili nel momento in cui la cardiotoxicità si è purtroppo manifestata, cioè possono essere utili come marker per lo scompenso cardiaco.

Le tecniche di imaging

Le metodiche di imaging cardiaco sono ampiamente utilizzate nei pazienti da sottoporre o sottoposti a terapie oncologiche (chemioterapie, radioterapia mediastinica o su emitorace sinistro) allo scopo di evidenziare la cardiotossicità indotta da tali trattamenti. Tuttavia non ci sono studi controllati e randomizzati su ampie popolazioni che abbiano permesso di redigere linee-guida relative all'impiego di tali metodiche nel setting dei pazienti oncologici trattati né di chiarire il loro significato prognostico. Pertanto, al momento attuale, le considerazioni e i suggerimenti sull'impiego delle metodiche di imaging nella valutazione dei pazienti da sottoporre o sottoposti a trattamenti antitumorali sono basati su consensi di esperti e studi su popolazioni non ampie di pazienti.

Poiché le manifestazioni di tossicità cardiaca possono essere differenti a seconda del tipo di terapia antitumorale utilizzata, non tutte le metodiche di imaging cardiaco potranno rilevare lo specifico danno miocardico indotto da una determinata terapia. È fondamentale, pertanto, conoscere le possibili alterazioni che una specifica terapia antitumorale può causare, allo scopo di scegliere la metodica di imaging che permetta di rilevarne l'eventuale cardiotossicità. A questo scopo sono disponibili soprattutto l'ecocardiografia, le tecniche di cardiologia nucleare e la risonanza magnetica.

La FE del ventricolo sinistro è stata il primo parametro preso in considerazione per evidenziare lo sviluppo di cardiotossicità da trattamenti chemioterapici. Il riscontro di una ridotta FE può essere associato alla presenza di sintomi e/o segni di scompenso cardiaco e in questo caso si tratta di una cardiotossicità clinicamente manifesta. Tuttavia la cardiotossicità da trattamenti antitumorali può manifestarsi anche in modo subclinico e, in questo setting, ha assunto un ruolo la valutazione degli indici di deformazione miocardica (strain, strain rate) ottenibili mediante ecocardiografia *speckle-tracking*^{40,41}. In genere, l'utilizzo delle tecniche di cardiologia nucleare e della risonanza magnetica per il calcolo della FE dovrebbe essere riservato ai casi in cui le immagini ecocardiografiche non consentano di ottenere un dato quantitativo affidabile.

Ecocardiografia

L'ecocardiografia rappresenta oggi l'esame di prima scelta per la valutazione basale e il monitoraggio della cardiotossicità indotta da chemioterapici. Questa preferenza è dovuta all'ampia disponibilità della metodica, alla sua facilità di esecuzione e ripetibilità, all'assenza di utilizzo di radiazioni ionizzanti, alla sicurezza di impiego anche nei pazienti con insufficienza renale.

In un passato non troppo lontano, la valutazione della FE del ventricolo sinistro mediante ecocardiografia bidimensionale (2D) era l'unico parametro considerato per evidenziare se un paziente avesse sviluppato tossicità cardiaca⁴². Successivamente, è stato evidenziato che anche altri parametri – come la FE valutata mediante ecocardiografia tridimensiona-

ECOCARDIOGRAMMA TRANSTORACICO STANDARD

Acquisizione di immagini 2D strain (sec. LG ASE/EAE e IAC-Echo)

Immagini da approccio apicale 3, 4, e 2 camere (acquisire ≥ 3 cicli cardiaci)

Immagini simultanee mantenendo lo stesso 2D frame rate e la stessa profondità (frame rate tra 40 e 90 frames/sec o $\geq 40\%$ della FC)

VTI aortico (tempo di eiezione aortico)

Analisi di immagini 2D strain

Quantificare strain segmentale e globale (GLS)

Acquisire le curve di strain segmentale da approccio apicale

Acquisire il grafico del globale strain

Acquisizione 3D

Full volume da approccio apicale 4 camere per valutare il volume ventricolare sinistro e calcolare FEVS

Ottimizzare la risoluzione spaziale e temporale di battiti singoli e multipli

Report

Data dell'esecuzione dell'ecocardiogramma

PA e FC

FEVS 3D e/o FEVS con metodo Simpson biplano

GLS (indicare marca ecocardiografo, software e versione utilizzati)

MAPSE e s' mediale e laterale (se non eseguibile GLS)

TAPSE, s' e FAC del ventricolo destro

2D: bidimensionale; 3D: tridimensionale; PA: pressione arteriosa; FAC: frazione di accorciamento aree; FC: frequenza cardiaca; IAC-Echo: Intersocietal Accreditation Commission Echocardiography; MAPSE: escursione sistolica del piano valvolare mitralico; TAPSE: escursione sistolica del piano valvolare tricuspide; VTI: integrale velocità-tempo

TABELLA 4

le (3D), la funzione diastolica, la funzione del ventricolo destro, delle valvole cardiache e del pericardio – possono contribuire a evidenziare danni subclinici legati all'uso di chemio e radioterapia nei pazienti oncologici. Pertanto un adeguato e corretto studio ecocardiografico deve prevedere la valutazione di più parametri ecocardiografici secondo un protocollo ben definito (Tabella 4)⁴³.

La FE ventricolare sinistra dovrebbe essere valutata sempre prima di iniziare un trattamento antineoplastico, soprattutto in quei pazienti che:

- presentano molteplici fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito, fumo, obesità, familiarità per cardiomiopatia);
- hanno alterazioni elettrocardiografiche che potrebbero sottendere una cardiopatia sottostante (blocco fascicolare, blocco di branca sinistra, ipertrofia ventricolare sinistra, onde Q patologiche);

- hanno una storia di cardiopatia con disfunzione ventricolare sinistra nota o pregressa;
- hanno segni e/o sintomi suggestivi di scompenso cardiaco.

I volumi e la FE devono essere accuratamente misurati utilizzando il metodo Simpson biplano⁴⁴. Registrare una riduzione della FE <50-53% (secondo i vari studi^{45,46}) o una riduzione di 10 punti percentuali rispetto al valore di base indica che il danno miocardico si è già verificato. In tali casi la FE andrebbe ricontrollata a distanza. Il danno, infatti, può essere completamente reversibile (con maggiore probabilità se la diagnosi è stata precoce), parzialmente reversibile o irreversibile (Tabella 5).

Nel follow-up è sempre consigliabile confrontare le immagini acquisite con quelle dell'esame precedente in modo da verificare se le variazioni osservate di FE sono significative. Ciò consente anche di ridurre la variabilità legata alle diverse osservazioni.

Nel caso in cui la qualità delle immagini non permetta il calcolo affidabile della FE (ad esempio, per pregressa mastectomia, presenza di espansore mammario, pregressa irradiazione toracica), va considerato l'uso di un mezzo di contrasto ecocardiografico, che, adeguatamente utilizzato, permette di definire meglio il bordo endocardico e calcolare adeguatamente la FE⁴⁷.

Studi recenti hanno messo in evidenza che l'ecocardiografia 3D potrebbe rappresentare la metodica da preferire per il monitoraggio della FE nei pazienti sottoposti a trattamenti antitumorali⁴⁸. Infatti l'eco 3D ha dimostrato una riproducibilità nel tempo migliore rispetto a quella dell'eco 2D (5,6% vs 9,8%)⁴⁹. La superiorità dell'eco 3D nella valutazione della FE è spiegata dalla ridotta variabilità nell'acquisizione delle immagini tra i diversi cicli e dalla possibilità di evitare tagli "corti" del ventricolo sinistro, caratteristiche che riducono le differenze inter e intra-osservatore e permettono un confronto più adeguato tra l'esame precedente e il successivo⁵⁰⁻⁵³. Tuttavia la tecnica 3D, allo stato attuale, ha alcuni limiti non trascurabili, legati principalmente alla necessità di ottenere immagini di buona qualità e al costo della metodica, per cui l'eco 3D non è al momento molto diffusa.

Reversibilità cardiotoxicità

Reversibile	Miglioramento della FEVS entro 5 punti percentuali rispetto al valore di base
Parzialmente reversibile	Miglioramento della FEVS ≥ 10 punti percentuali dal valor più basso raggiunto, rimanendo comunque > 5 punti percentuali inferiore rispetto al valore di base
Irreversibile	Miglioramento della FEVS < 10 punti percentuali dal valor più basso raggiunto, rimanendo comunque > 5 punti percentuali inferiore rispetto al valore di base

TABELLA 5

È importante sottolineare che il monitoraggio della FE dovrebbe 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. Anche in quest'ottica, l'ecocardiografia risulta essere la metodica più facilmente e rapidamente ottenibile per i controlli seriali dei pazienti oncologici chemio e radiotrattati.

Studio della deformazione miocardica

Quando si riscontra una ridotta FE del ventricolo sinistro durante il monitoraggio dei pazienti sottoposti a terapia con antracicline potrebbe essere già tardi per iniziare un trattamento efficace⁵⁴. Infatti, benché la FE sia un importante predittore di eventi cardiaci nella popolazione generale, essa ha una bassa sensibilità nel rilevare piccoli cambiamenti nella performance del ventricolo sinistro. Tali cambiamenti invece possono essere evidenziati da alcuni parametri legati alla deformazione sistolica del miocardio ventricolare. Modifiche di questi parametri rispetto ai valori basali possono essere l'espressione di iniziali effetti tossici a livello del miocardio e quindi di un danno subclinico.

Una recente review ha evidenziato la sensibilità degli indici di deformazione miocardica (strain, strain rate e twist) nel rilevare la disfunzione sistolica subclinica del ventricolo sinistro nei pazienti trattati con antracicline da sole o in associazione con altri chemioterapici o radioterapia⁵⁵. Tali indici si alterano precocemente già durante il trattamento, si mantengono alterati nel follow-up proseguendo la chemioterapia e, in alcuni studi, precedono la comparsa della riduzione della FE^{17,56,57}. Il global longitudinal strain (GLS) si è dimostrato superiore alla FE nel predire la mortalità totale nella popolazione generale⁵⁸ e nel migliorare la stratificazione del rischio nei pazienti con scompenso cardiaco⁵⁹. In uno studio di Negishi⁶⁰ su 81 donne con tumore mammario, una riduzione >15% del GLS rispetto al valore basale ha dimostrato essere clinicamente significativa nel predire la tossicità cardiaca a 12 mesi.

Tra tutte le tecniche ecocardiografiche, l'ecocardiografia *speckle tracking* bidimensionale ha mostrato di essere quella più sensibile per rilevare la disfunzione sistolica ventricolare sinistra subclinica utilizzando il GLS. Tuttavia anche tale tecnica ha alcuni limiti, legati soprattutto all'esperienza dell'operatore, alla necessità di immagini ecocardiografiche di buona qualità, alla variabilità dei valori di normalità in base alla casa costruttrice dell'ecografo e al software utilizzato. Pertanto, nel monitoraggio cardiaco di un paziente sottoposto a terapia antineoplastica mediante ecocardiografia *speckle tracking*, è consigliabile utilizzare sempre lo stesso ecografo e far eseguire l'esame a un operatore esperto.

Altri parametri di funzione ventricolare sinistra quali il picco dell'onda s, lo spostamento sistolico del piano valvolare mitralico (MAPSE), il rapporto E/A, il rapporto E/E' possono essere utilizzati per completare i dati ecocardiografici, ma di questi parametri non si conoscono valori cut-off significativi per la presenza di tossicità cardiaca né hanno dimostrato di avere un valore predittivo.

Altri impieghi dell'ecocardiografia

In pazienti sottoposti a trattamenti antineoplastici contenenti 5-fluorouracile o alcuni inibitori delle tirosinchinasi (sunitinib, sorafenib) si possono manifestare segni e/o sintomi correlabili all'insorgenza di eventi ischemici miocardici. In questi casi l'ecocardiografia potrebbe rilevare la presenza di alterazioni segmentarie della cinetica ventricolare, anche in assenza di disfunzione sistolica globale e guidare verso un approfondimento diagnostico-terapeutico specifico che può prevedere anche la sospensione della terapia antitumorale.

Per quanto riguarda i pazienti con molteplici fattori di rischio cardiovascolare, con sintomi sospetti per la presenza di coronaropatia o con una storia documentata di cardiopatia ischemica, l'impiego dell'ecocardiografia con stress permette di poter candidare o escludere un paziente da un trattamento antineoplastico potenzialmente a rischio di indurre un evento ischemico cardiaco.

Pazienti sottoposti a precedente radioterapia mediastinica o sull'emitorace sinistro sono a rischio di sviluppare una valvulopatia, una coronaropatia o una pericardite costrittiva, anche dopo molti anni dal trattamento. Pertanto è indicato un follow-up cardiologico che comprenda l'esecuzione di un ecocardiogramma che possa evidenziare la presenza di valvulopatie, eventuali alterazioni segmentarie della cinetica ventricolare e del pericardio.

Tecniche di medicina nucleare

MUGA

La MUGA (*multigated radionuclide angiography*, o scintigrafia miocardica) è una tecnica che prevede l'utilizzo di radiazioni ionizzanti e di Tecnezio-99 che si lega agli eritrociti circolanti e permette di ottenere immagini di ogni ciclo cardiaco: in questo modo facilmente si ottengono i volumi ventricolare e la FE. Tale tecnica è stata utilizzata per il calcolo della FE prima dell'avvento dell'ecocardiografia, ma oggi è poco utile nel predire lo scompenso cardiaco⁶¹. Studi di comparazione tra tecniche per la stima della FE con l'ecocardiografia e TC-MUGA hanno dimostrato accuratezza e riproducibilità nel calcolo dei volumi e della FE con entrambe le metodiche⁶², la maggiore diffusione dell'ecocardiografia la rende più facile e pratica nell'utilizzo quotidiano. Inoltre tale metodica non permette di avere informazioni sulla funzione diastolica o sulle caratteristiche strutturali e delle camere cardiache. È impossibile pensare di sottoporre a screening con MUGA i pazienti oncologici per la sorveglianza della cardiotossicità, in quanto l'utilizzo di radiazioni ionizzanti non ne permette un uso di routine⁶³.

SPECT

La SPECT (*single photon emission computed tomography*) è una tecnica nucleare in grado di acquisire immagini 3D, dando informazioni, ol-

tre che sui volumi e la FE del ventricolo sinistro, anche sulla contrazione miocardica. Sembra, tuttavia, che tale tecnica sottostimi il valore della FE rispetto alla MUGA e all'ecocardiografia⁶⁴.

SPECT 111In-antimyosin

Questa metodica utilizza un agente immunoscintigrafico che è un marker specifico per identificare le cellule miocardiche danneggiate legandosi alla miosina intracellulare nel sarcolemma danneggiato. La SPECT 111In-antimiosina gioca un ruolo nel ricercare le disfunzioni silenti. Alcuni studi hanno dimostrato che questa metodica può essere utile nel riconoscere precocemente, anche prima del calo della FE all'ecocardiografia, i pazienti in trattamento con antracicline ad alto rischio di sviluppare cardiotossicità in quanto presentano un uptake del tracciante elevato all'interno del cuore.

Risonanza magnetica

Certamente la risonanza magnetica nucleare cardiaca (cRMN) calcola in maniera accurata la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e potrebbe essere usata per il suo monitoraggio pre-, durante e dopo terapia oncologica. Inoltre valuta la caratterizzazione tissutale: rimane il limite che è ancora poco diffusa, non di facile utilizzo e costosa per cui non è molto utilizzata.

Nelle recenti raccomandazioni sulla sorveglianza delle cardiomiopatie nella popolazione pediatrica sopravvissuta al cancro, la RMN cardiaca viene riservata a quei pazienti in cui l'ecocardiografia non è fattibile tecnicamente o non fornisce le necessarie indicazioni. Ed è sempre da preferire rispetto alle tecniche scintigrafiche per il mancato utilizzo di radiazioni ionizzanti⁶³.

Bibliografia

1. Zuppinger C, Timolati F, Suter TM. Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7(2):61-6.
2. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 2005 Mag 1;23(13):2900-2.
3. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B 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:e147-e239.
4. CTCAE in the pocket. Traduzione italiana del Common Terminology Criteria for Adverse Events Versione 4.02.
5. O'Brien PJ. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. *Toxicology* 2008;245:206-18.
6. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined - a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
7. Seino Y, Ikeda U, Minezaki KK, Funayama H, Kasahara T, Konishi K, Shimada K. Expression of cytokine-induced neutrophil chemoattractant in rat cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 1995 Sep;27(9):2043-51.
8. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation.* 1997;96(8):2641-8.
9. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol.* 2012;30 (10):1042-9.
10. 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(22):2749-54.

11. Auner HW, Tinchon C, Brezinschek RI, et al. Monitoring of cardiac function by serum cardiac troponin T levels, ventricular repolarization indices, and echocardiography after conditioning with fractionated total body irradiation and high-dose cyclophosphamide. *Eur J Haematol.* 2002;69(1):1.
12. Specchia G, Buquicchio C, Pansini N, et al. Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *J Lab Clin Med.* 2005;145 (4):212-20.
13. Kilickap S, Barista I, Akgul E, et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol.* 2005;16(5):798-804.
14. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3910-6.
15. 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(32):5204-12.
16. Morris PG, Chen C, Steingart R, 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(10):3490-9.
17. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):596-603.
18. Ky B, Putt M, Sawaya H, 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 Mar 4;63(8):809-16.
19. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114(23):2474-81.
20. Ederhy S, Massard C, Dufaitre G, et al. Frequency and management of troponin I elevation in patients treated with molecular targeted therapies in Phase 1 trials. *Investig New Drugs.* 2010;30(2):611-5.
21. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(7):vii155-66.
22. Clerico A. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: are they merely markers of cardiac disease? (Opinion Article) *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:752-60.
23. Clerico A, Emdin M. Natriuretic Peptides. The hormones of the heart. Springer; 2006.
24. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350:1349-53.
25. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J.* 1998; 136:362-3.
26. Soker M, Kervancioglu M. Plasma concentrations of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin-induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy. *Saudi Med J.* 2005; 26:1197-1202.
27. Ekstein S, Nir A, Rein AJ, et al. N-terminal-proB-type natriuretic peptide as a marker for acute anthracycline cardiotoxicity in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 29:440-4.
28. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, et al. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol.* 2008; 97:318-26.
29. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol.* 2008; 130:688-95.
30. Roziakova L, Bojtárova E, Mistrik M, et al. Serial measurements of cardiac biomarkers in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Exp Clin Cancer Res.* 2012; 31:13.
31. Kittiwaratw A, Vorasettakarnkij Y, Tanasanvimon S, Manasayakorn S and Sriuranpong V. Serum NT-proBNP in the early detection of doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2012; 9:155-61.
32. 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; 51:1405-10.
33. Romano S, Fratini S, Ricevuto E, et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2011; 105:1663-8.
34. Roziakova L, Mistrik M, Batorova A, et al. Can we predict clinical cardiotoxicity with cardiac biomarkers in patients after haematopoietic stem cell transplantation? *Cardiovasc Toxicol.* 2015 Jul; 15:210-6.
35. Perik PJ, Lub-De Hooge MN, Gietema JA, et al. Indium-111-labeled trastuzumab scintigraphy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24:2276-82.
36. Knobloch K, Tepe J, Lichtinghagen R, et al. Simultaneous hemodynamic and serological cardiotoxicity monitoring during immunotherapy with trastuzumab. *Int J Cardiol.* 2008; 125:113-5.
37. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and predictor of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.* 2011; 9:1375-80.
38. 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; 134:291-8.
39. Prontera C, Zaninotto M, Giovannini S, et al. Proficiency testing project for brain natriuretic peptide (BNP) and

- the N-terminal part of the propeptide of BNP (NT-proBNP) immunoassays: the CardioOrmocheck study. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47:762-8.
40. Pellicori P, Calicchia A, Lococo F, Cimino G, Torrione C. Subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with acute promyelocytic leukemia in long-term remission after the AIDA protocol. *Congest Heart Fail*. 2012;18:217-21.
 41. Ho E, Brown A, Barrett P, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*. 2010;96:701-7.
 42. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:1091-110.
 43. 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. *Eur Heart J - Cardiovascular Imaging*. 2014;15:1063-93.
 44. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-63.
 45. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, et al; American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group; American Society of Echocardiography; American College of Emergency Physicians; American Society of Nuclear Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; American College of Chest Physicians; Society of Critical Care Medicine. ACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 10;50(2):187-204.
 46. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Jun;15(6):680-90.
 47. Senior R, Becher H, Monaghan M, et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:194-212.
 48. Mor-Avi V, Lang RM. Is echocardiography reliable for monitoring the adverse cardiac effects of chemotherapy? *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:85-7.
 49. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, 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;61:77-84.
 50. Jenkins C, Moir S, Chan J, et al. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2009;30:98-106.
 51. King D.L, Harrison MR, King DLjr, et al. Ultrasound beam orientation during standard two-dimensional imaging: assessment by three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1992;5:569-76.
 52. Cannesson M, Tanabe M, Suffoletto MS, et al. A novel two-dimensional echocardiographic image analysis system using artificial intelligence-learned pattern recognition for rapid automated ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:217-26.
 53. Muraru D, Badano LP, Piccoli G, et al. Validation of a novel automated border-detection algorithm for rapid and accurate quantitation of left ventricular volumes based on three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:359-68.
 54. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:213-20.
 55. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy: A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2751-68.
 56. Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK, Sidem BW. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:733-40.
 57. Hare JL, Brown JK, Leano R, et al. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J*. 2009;158:294-301.
 58. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:356-64.
 59. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:618-24.
 60. 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;26:493-8.
61. Schwartz R, McKenzie W, Alexander J, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radio-nuclide angiocardiology. *Am J Med.* 1987;82:1109-1118.
62. 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: 3429-3436.
63. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. 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; 16:e123-136.
64. Hacker M, Hoyer X, Kupzyk S, et al. Clinical validation of the gated blood pool SPECT QBS processing software in congestive heart failure patients: correlation with MUGA, first-pass RNV and 2D-echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006; 22: 407-416.

3 Cardiotossicità da radioterapia

A. Radioterapia e cuore: il punto di vista del cardiologo

Carmela Coppola¹, Francesca Galletta¹, Irma Bisceglia², Roberta Ancona³,
Giovanna Piscopo¹, Carlo Maurea¹, Emanuela Esposito⁴, Pio Caso⁵, Nicola Maurea¹

Prevalenza

Si stima che la malattia cardiaca indotta da radiazioni (RIHD) abbia una prevalenza del 10-30% a 5-10 anni dal trattamento¹ e il numero è destinato ad aumentare, in quanto circa il 40% dei sopravvissuti al cancro ha concluso il trattamento radioterapico da almeno 10 anni².

Tuttavia, i dati di cui al momento disponiamo sono di limitata utilità, in quanto derivano da studi condotti in piccoli centri, spesso retrospettivi e in cui sono stati inclusi pazienti in cui venivano usate vecchie tecniche di radioterapia (RT), in assenza di uno screening pre-trattamento.

Le recenti modifiche di dose e modalità di irradiazione hanno ridotto l'incidenza di complicanze cardiache, tuttavia l'esatto rischio di RIHD con i moderni regimi radioterapici resta sconosciuto, soprattutto perché la maggior parte delle manifestazioni cardiache è tardiva.

Fattori di rischio

L'insorgenza di RIHD dipende principalmente dalla dose cumulativa di radiazioni³, dal volume di cuore irradiato e dalla tecnica di irradiazione⁴. La dose cumulativa è funzione del numero di trattamenti e della dose per trattamento. Nei pazienti sottoposti all'irradiazione a mantello per linfoma di Hodgkin (HL), alla dose compresa tra 30 e 40 Gy, dopo un follow-up medio di 11,2 anni, è stato documentato un aumento del rischio relativo di cardiopatia ischemica di quasi due volte (RR 1,9)⁵.

Nei sopravvissuti, dopo venti anni dall'irradiazione a mantello, alla dose media di 40 Gy, la risonanza magnetica (RM) ha evidenziato danni valvolari nel 42% dei casi e deficit perfusionali nel 68% dei casi⁶. Anche se non è ancora nota con precisione l'esatta correlazione tra la dose e il tipo di danno cardiaco, è possibile affermare che dosi intorno a 40 Gy possono determinare patologia valvolare; intorno a 35 Gy, compromissione

1. S.C. di Cardiologia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Fondazione Giovanni Pascale – IRCCS di Napoli

2. Cardiologia Riabilitativa e Preventiva – A.O. San Camillo-Forlanini di Roma

3. Cardiologia-UTIC – Ospedale Frattammaggiore di Napoli

4. Dipartimento di Senologia, Istituto Nazionale Tumori INT di Napoli; Dipartimento di medicina clinica e chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II

5. Cardiologia – Azienda Ospedaliera dei Colli, Ospedale Monaldi di Napoli

Rischio relativo di RIHD nei sopravvissuti al cancro

Tipi	Rischio relativo nella malattia di Hodgkin	Rischio relativo nel cancro della mammella
RIHD	> 6,3	2 - 5,9
Malattia ischemica cardiaca	4,2 - 6,7	1 - 2,3
Morte cardiaca	2,2 - 12,7	0,9 - 2

TABELLA 1. Il rischio relativo di RIHD è proporzionale alla dose di radiazioni e al tempo di esposizione (Modif. da Lancellotti et al.⁴).

Irradiazione torace anteriore o lato sinistro

Alta dose cumulativa di radiazioni (> 30 Gy)

Pazienti più giovani (< 50 anni)

Alta dose della frazione di radiazioni (> 2 Gy/day)

Presenza ed estensione del tumore vicino al cuore

Manca di schermatura

Chemioterapia concomitante (le antracicline aumentano considerevolmente il rischio)

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

Malattia cardiovascolare pre-esistente

Definizione di pazienti ad alto rischio: irradiazione del torace anteriore o del lato sinistro con \geq 1 fattori di rischio per la RIHD

TABELLA 2. Fattori di rischio di malattia cardiaca indotta da radiazioni (da Lancellotti et al.⁴).

mio-pericardica e dosi intorno a 30 Gy sono critiche per lo sviluppo di coronaropatia⁷ (Tabella 1).

È possibile identificare dei fattori di rischio rappresentati da: età, sesso, diabete mellito, tabagismo, ipertensione arteriosa, colesterolemia, obesità, alcol, inattività fisica, cardiopatia progressiva, trattamento chemioterapico (antracicline)^{4,7} (Tabella 2).

La dose cumulativa di antracicline è correlata con l'aumento di cardiotossicità indotta dalle radiazioni⁸. Per quanto riguarda l'età, è stato dimostrato che le donne irradiate per neoplasia mammaria, con meno di 35 anni, hanno un RR di RIHD di 6,5 rispetto alla popolazione generale e risultati simili sono stati riportati per il HL.

Alcuni studi hanno dimostrato che la correzione dei fattori di rischio cardiovascolare previene l'aumento del rischio di eventi cardiaci (specialmente infarto miocardico) a seguito di irradiazione⁹.

Fisiopatologia degli effetti delle radiazioni ionizzanti sul cuore

Il meccanismo attraverso il quale le radiazioni ionizzanti determinano un danno cardiaco è a tutt'oggi poco conosciuto: probabilmente è il risultato di una reazione a catena, che inizia con un danno a carico del

microcircolo (Figura 1), induce ischemia nel tessuto cardiaco e determina lo sviluppo di fibrosi¹⁰⁻¹² (Figura 2).

Pericardio

Il pericardio è sede di potenziali danni sia acuti che cronici. La pericardite acuta su base attinica è una infiammazione generalmente non evolutiva, raramente osservabile nella pratica clinica effettuata con moderne metodiche di RT, e difficilmente implica l'interruzione del trattamento programmato¹³.

Negli studi sperimentali condotti in cani, conigli e ratti, una singola dose di radiazioni ≥ 15 Gy ha causato, entro i 100 giorni successivi, una pericardite essudativa reversibile¹⁴: sono state descritte edema, ispessimento fibrotico, aderenze nell'epicardio e pericardio^{15,16}. L'incarceramento fibroso dell'involucro pericardico porta nei mammiferi ad alterato

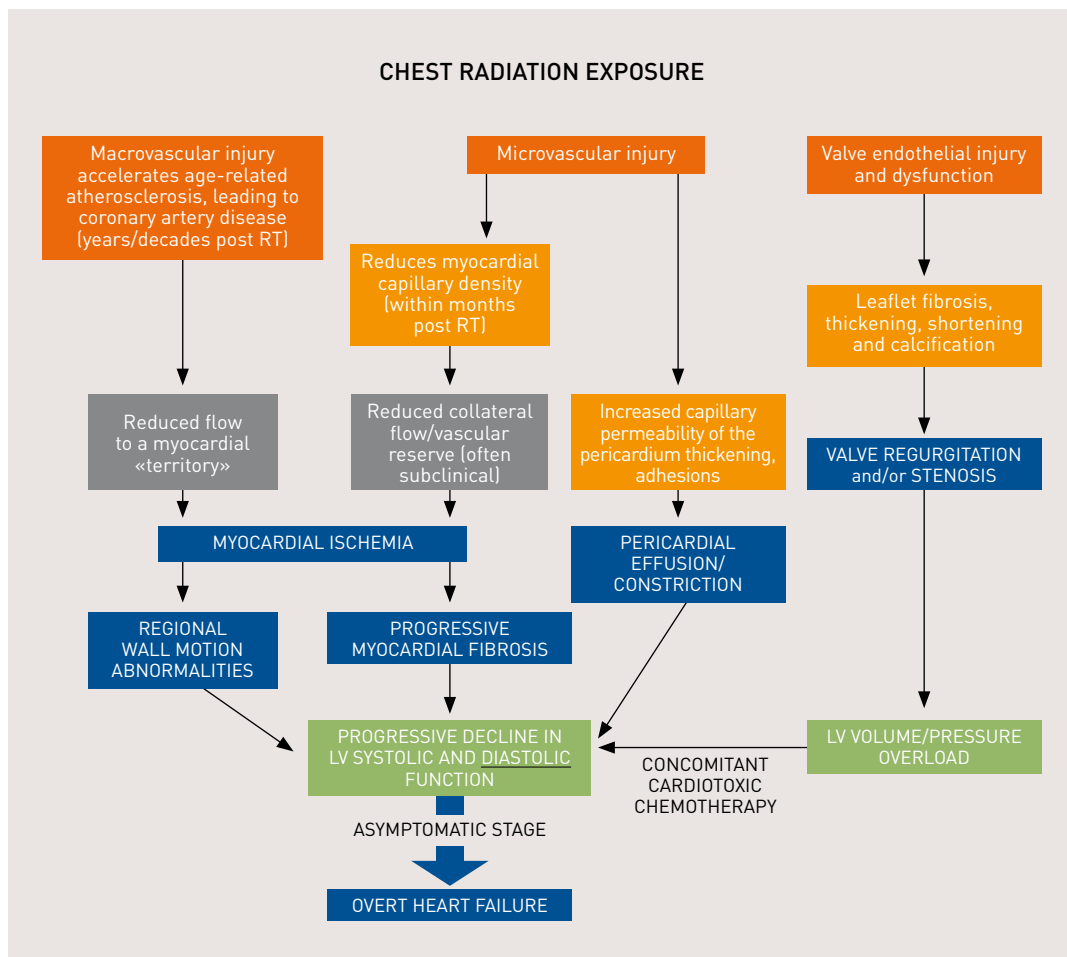


FIGURA 1. Da Lancellotti et al. Eur Heart J - Cardiovascular Imaging 2013⁴ .

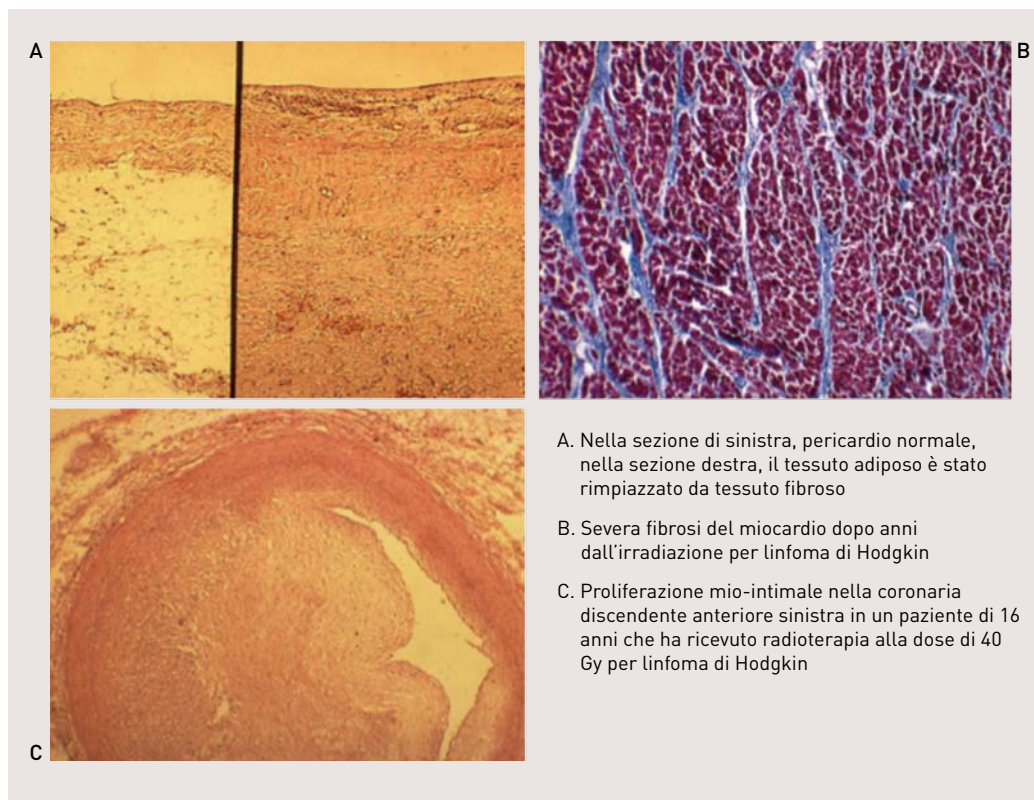


FIGURA 2. Modificata da Darby et al. *Int J Radiol Biol Phys* 2010¹³.

riempimento diastolico dei ventricoli squilibrato riempimento dei due ventricoli e scoordinamento delle pressioni intracardiaca e intratoraciche durante la respirazione¹⁷.

Nell'uomo la pericardite acuta e il versamento pericardico possono essere osservati dopo una irradiazione che include una parte considerevole del cuore¹⁸⁻²⁰. Il versamento pericardico può risolversi spontaneamente ma, in una minoranza di pazienti, si può sviluppare una pericardite costrittiva^{21,22}.

Il danno pericardico tardivo, infatti, è rappresentato da un ispessimento fibrotico la cui eziologia non è ancora del tutto chiara. Ad esso potrebbe contribuire un danno ischemico tardivo, probabilmente quale risultato di una micro-angiopatia²²; comunque, altri meccanismi potrebbero svolgere un ruolo importante; questi possono includere la persistenza di materiale infiammatorio alla superficie del pericardio, in grado di innescare una cascata di reazioni biochimiche, dall'inibizione dell'attivatore tissutale del plasminogeno alla produzione di collagene. L'essudato suddetto generalmente contiene una componente proteica molto ricca²³

che con il tempo può favorire l'evoluzione verso una pericardite cronica costrittiva.

Miocardio

Il miocardio può essere soggetto a danni radio-indotti diretti, ma soprattutto secondari al danno vascolare.

Il cuore normale adulto è un organo a lento turnover, con bassa attività proliferativa. In passato, i cardiomiociti erano ritenuti elementi terminalmente differenziati, senza ulteriore capacità proliferativa, per cui si ipotizzava che la perdita di miociti a seguito di danno o invecchiamento fosse compensata da ipertrofia dei miociti rimanenti o da fibrosi. Recenti studi, invece, hanno dimostrato che il cuore dei mammiferi ha la capacità di sostituire i suoi cardiomiociti, attraverso l'attivazione di un pool di cellule primitive residenti o il reclutamento di cellule staminali ematopoietiche²⁴.

Inoltre, ci sono nuove evidenze per cui cellule mononucleate circolanti possono ripopolare siti di danno ischemico del cuore e contribuire alla formazione di nuovi vasi, per transdifferenziazione in cellule endoteliali e alla secrezione di citochine angiogeniche²⁵.

È stata riportata, in casistiche autoptiche, la presenza di placche fibrotiche nel contesto del tessuto miocardico^{26,27}. Si tratta di placche che, generalmente, insorgono a valle di arterie coronariche danneggiate²⁸.

Il danno che dovesse coinvolgere l'apparato di conduzione può comportare anche difetti di conduzione elettrica.

Arterie

Le radiazioni possono determinare patologia ischemica, attraverso l'induzione di danno micro e macrovascolare (Figura 3).

Nelle grandi arterie il danno e la conseguente infiammazione radio-indotta possono accelerare l'aterosclerosi, con conseguente incremento del rischio di stenosi vascolare e tromboembolia^{12,29,30}. Infatti, dati spe-

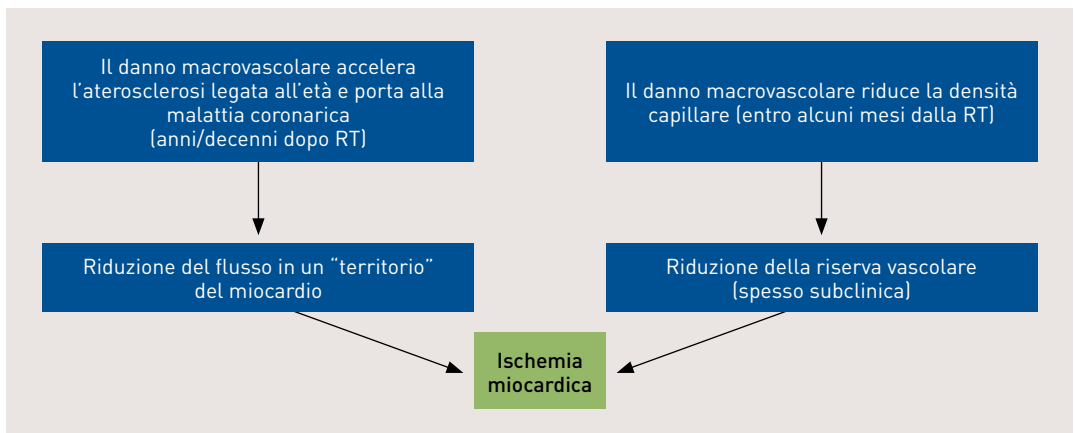


FIGURA 3. Da Darby et al. Int J Radiol Biol Phys 2010¹³.

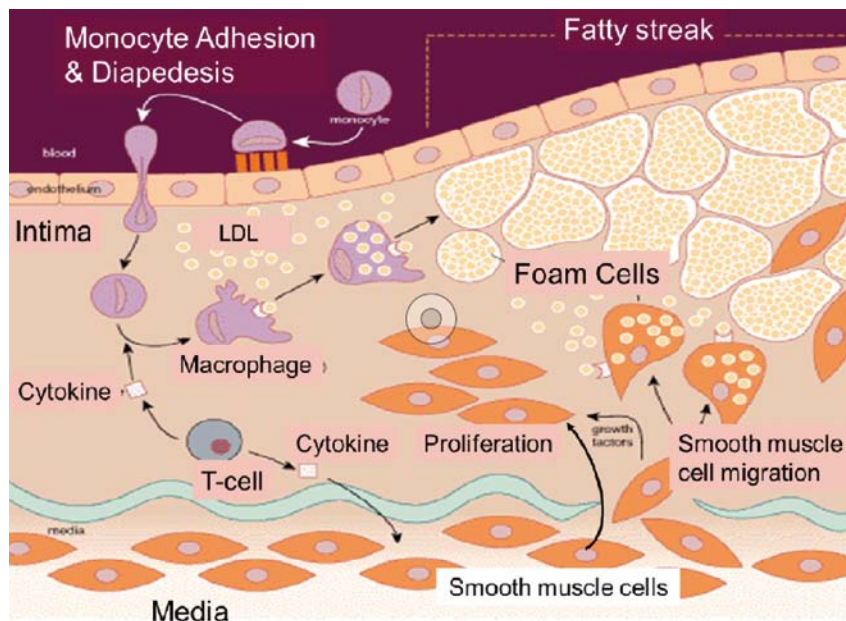


FIGURA 4. Accelerazione del processo aterosclerotico in corso di radioterapia.

rimentali hanno dimostrato che i primi cambiamenti infiammatori nelle cellule endoteliali dei grandi vasi irradiati determinano l'adesione dei monociti e la loro trans-migrazione nello spazio subendoteliale. In presenza di livelli elevati di colesterolo, questi monociti subendoteliali si trasformano in macrofagi attivati, che ingeriscono lipidi e contribuiscono alla formazione di "fatty streaks" dell'intima, così da avviare e accelerare il processo di aterosclerosi³¹ (Figura 4). I monociti differenziati in macrofagi catturano le "low density lipoproteins" (LDL) ossidate presenti nell'intima trasformandosi in cellule chiamate "foam cells". Queste cellule grasse possono andare incontro ad apoptosi, ma i lipidi si accumulano nell'intima. La produzione di citochine infiammatorie stimola la proliferazione di miofibroblasti, con conseguente riduzione del lume arterioso³²⁻³⁴. Studi su animali hanno dimostrato che le radiazioni favoriscono la formazione di una placca instabile che ha maggiori probabilità di rottura rispetto alla placca collagenica stabile e può esitare in un infarto fatale³⁴⁻³⁶.

È evidente che la preesistenza di una malattia coronarica e/o di elevati valori di LDL, il tabagismo, possono costituire importanti cofattori per un successivo danno radio-indotto.

Il danno microvascolare consiste in una riduzione della densità capillare che contribuisce alla ischemia tissutale ed è associato alla induzione della fibrosi come risposta riparativa del tessuto cardiaco.

Valvole

Poiché le valvole non hanno vasi sanguigni, la malattia valvolare radio-

indotta non può essere spiegata dal danno micro/macro vascolare. Forse l'effetto delle radiazioni potrebbe essere messo in relazione al danno dell'endotelio miocardico circostante con conseguente fibrosi²⁹. L'insufficienza valvolare potrebbe, inoltre, essere secondaria alla cardiomiopatia dilatativa, a sua volta correlata al trattamento chemioterapico (soprattutto antracicline), oppure secondaria al danno vascolare indotto dalla RT.

Effetti cardiaci delle radiazioni

Aspetti clinici

Le complicanze cardiovascolari dell'irradiazione toracica sono state descritte dal 1960³⁷.

Gli effetti acuti delle radiazioni devono essere sospettati nei pazienti con disturbi cardiovascolari precoci dopo la RT; in genere, sono clinicamente poco rilevanti (Tabella 3).

Le manifestazioni tardive di RIHD compaiono vari anni dopo l'esposizione alle radiazioni. I segni e i sintomi sono indistinguibili da quelli in cui la patologia cardiaca specifica ha un'altra etiologia.

Lo spettro di manifestazioni cardiache associate alle radiazioni esterne del torace comprende: pericardite acuta/cronica, pericardite costrittiva, versamento pericardico, progressione della coronaropatia, cardiomiopatia restrittiva, valvulopatie, anomalie del sistema di conduzione e, raramente, tumori cardiaci secondari.

La patologia del pericardio

La compromissione del pericardio si presenta come pericardite acuta (non comune) oppure, diversi mesi o anni dopo la RT, come pericardite cronica con o senza versamento e come pericardite costrittiva (generalmente non calcifica) a prognosi infausta.

Fino a 40 anni fa, il riscontro di pericardite acuta era piuttosto frequente. Attualmente, con la riduzione delle dosi e le moderne tecniche di irradiazione, è un'evenienza rara³⁸. Tuttavia, dal 7 al 20% dei pazienti può presentare dopo 10 o più anni dalla RT pericardite cronica³⁹⁻⁴¹. La pericardite costrittiva ha uno spettro di manifestazioni cliniche molto vario che comprende pochi e aspecifici sintomi fino allo scompenso cardiaco severo e nel cui ambito trovano utilità varie tecniche di imaging³⁸ (Tabella 4). Può richiedere pericardiectomia.

La sopravvivenza dei pazienti sottoposti a pericardiectomia, per pericardite costrittiva post-attinica, è più bassa rispetto a quelli in cui l'etiologia è diversa (27% a 7 anni). Il dato viene spiegato attraverso la coesistenza, nel paziente irradiato, di altre patologie cardiache come la fibrosi miocardica, la coronaropatia precoce e le lesioni valvolari.

La coronaropatia

I fattori di rischio per lo sviluppo di deficit perfusivi post-irradiazione, includono la chemioterapia adiuvante e/o la terapia ormonale, l'ipercolesterolemia, un maggior volume di ventricolo sinistro irradiato, l'irradia-

Acuti

Pericardite

- Pericardite acuta essudativa: rara. Spesso si verifica durante la radioterapia come reazione alla necrosi/infiammazione di un tumore localizzato nei pressi del cuore.
- Pericardite acuta tardiva: si verifica in poche settimane dopo la radioterapia e può essere rivelata o con un'effusione pericardica asintomatica o con pericardite sintomatica. Il tamponamento cardiaco è raro. La risoluzione spontanea di questa effusione può richiedere fino a 2 anni.

Cardiomiopatia

- Miocardite acuta correlata a infiammazione indotta da radiazioni e si associa ad alterazione della ripolarizzazione ventricolare e a lieve disfunzione miocardica.

Malattia valvolare

- Nessun effetto immediato apparente.

Malattia arteriosa coronarica

- Nessun effetto immediato apparente. I difetti di perfusione possono essere considerati nel 47% dei pazienti 6 mesi dopo la radioterapia e possono essere accompagnati da anomalie della contrattilità e dolore toracico.

Malattia dell'arteria carotide

- Nessun effetto immediato apparente.

Altre malattie vascolari

- Nessun effetto immediato apparente.

AR: rigurgito aortico; AS: stenosi aortica; CAD: malattia arteriosa coronarica; MR: rigurgito mitralico; PR: rigurgito polmonare.

TABELLA 3. Effetti delle radiazioni sul cuore (modificato da Lancellotti et al⁴).

A lungo termine

Pericardite

- Pericardite cronica tardiva: compare dopo alcune settimane o anni dalla radioterapia. Si può osservare estesa fibrosi, costrizione cronica ed effusione pericardica cronica. Si osserva in più del 20% dei pazienti entro 2 anni dopo l'irradiazione.
- Pericardite costrittiva può essere osservata nel 4-20% dei pazienti, sembra essere dose-dipendente e correlata allo sviluppo di effusione pericardica nella fase acuta tardiva.

Cardiomiopatia

- Fibrosi miocardica diffusa (spesso dopo una dose di radiazioni < 30 Gy) con severa disfunzione sisto-diastolica, disturbi di conduzione e disfunzione del sistema autonomico.
- Cardiomiopatia restrittiva espressione di uno stadio avanzato di danno miocardico dovuto a fibrosi, associato a disfunzione diastolica severa e segni e sintomi di insufficienza cardiaca.

Malattia valvolare

- ispessimento dell'apparato valvolare e dei lembi, fibrosi, accorciamento e calcificazione soprattutto sulle valvole di sinistra (correlate a differenza pressoria tra il lato destro e sinistro del cuore).
- Rigurgito valvolare più frequente della stenosi.
- Lesioni stenotiche interessano più comunemente la valvola aortica.
- Incidenza riportata di malattia valvolare clinicamente significativa: 1% a 10 anni, 5% a 15 anni, 6% a 20 anni dopo l'esposizione a radiazioni.
- L'incidenza della malattia valvolare diminuisce significativamente dopo > 20 anni dall'irradiazione: AR lieve nel 45% dei casi; AR moderata nel 15% dei casi; AS nel 16% dei casi, MR lieve nel 48% dei casi, PR lieve nel 12% dei casi.

Malattia arteriosa coronarica

- CAD precoce nei pazienti più giovani.
- Ulteriori fattori di rischio concomitanti all'aterosclerosi aumentano lo sviluppo di CAD.
- Latenti almeno fino a 10 anni dopo l'esposizione. I pazienti di età < 50 anni tendono a sviluppare CAD nella prima decade dopo il trattamento, mentre i pazienti più vecchi hanno un periodo di latenza più lungo.
- Sono tipicamente coinvolti gli osti coronarici e i segmenti prossimali.
- La CAD raddoppia il rischio di morte; il rischio relativo di morte da infarto del miocardio varia da 2,2 a 8,8.

Malattia dell'arteria carotide

- Le lesioni indotte da radioterapia sono molto estese poiché coinvolgono segmenti più lunghi e aree atipiche dei segmenti carotidei.
- L'incidenza stimata (inclusa la stenosi arteriosa della succlavia) è di circa il 7,4% nel linfoma di Hodgkin.

Altre malattie vascolari

- Calcificazione dell'aorta ascendente e dell'arco aortico (aorta di porcellana).
- Lesioni di ogni altro segmento vascolare presente all'interno del campo di radiazioni.

Ecocardiografia	Tomografia computerizzata (TC)	Risonanza Magnetica (RM)
	Pericardio ispessito (lo spessore normale del pericardio è < 3mm) ^a Ventricoli di forma tubolare Vene epatiche dilatate ^a Vena cava inferiore dilatata Versamenti pleurici ^a Ascite ^a Versamento pericardico Atri dilatati Bounce del setto interventricolare ^b	
Segnale Doppler del flusso mitralico: - Aumento della velocità dell'onda E - E' settale maggiore del laterale - Rapido tempo di decelerazione - Onda A piccola o assente - Variazione respiratoria ≥ 35% della velocità di picco dell'onda E Inversione del flusso diastolico nella vena epatica e nella vena polmonare Segnali Doppler con variazione respiratoria		Calcificazioni pericardiche (la TC è superiore alla RM nello svelare le calcificazioni) Aderenze pericardiche La marcatura miocardica può dimostrare le adesioni tra il pericardio e le strutture adiacenti

^a TC o RM sono superiori all'Ecocardiografia nel definire queste caratteristiche

^b Il bounce del setto interventricolare può essere prontamente valutato con l'Eco e la RM. In ogni caso, è più difficile apprezzarlo con la TC a causa della inferiore risoluzione temporale e può essere valutato solo se i dati sono acquisiti durante il ciclo cardiaco

TABELLA 4. Da Groarke et al. Eur Heart J 2014³⁸.

zione per cancro della mammella sinistro piuttosto che destro. Il rischio di coronaropatia è ridotto per irradiazioni < 30 Gy. Deficit perfusivi coronarici sono più frequenti nei pazienti sopravvissuti al HL, poiché l'irradiazione a mantello a cui sono sottoposti li espone a una dose totale cardiaca relativamente alta.

Nel Childhood Cancer Survivor Study che ha preso in considerazione 14.000 pazienti, è stato riscontrato un aumento del rischio di insufficienza cardiaca, infarto miocardico, malattie mio-pericardiche e valvolari, in molti dei pazienti irradiati rispetto ai loro fratelli. Nello studio, il rischio aumentava in base alla dose di irradiazione (HR 3,6-5,5 per dose > 35 Gy) e l'incidenza di patologia cardiaca continuava ad aumentare fino a 30 anni dopo⁴² (Figura 5).

Hancock et al. hanno considerato 2.232 pazienti trattati per morbo di Hodgkin tra il 1960 e il 1991 e hanno rilevato un rischio di morte per cause cardiache di 3,1 (IC 2,4-3,7); inoltre, il rischio relativo di infarto miocardico acuto risultava più alto se l'irradiazione era avvenuta prima dei venti anni⁴³.

L'intervallo medio di tempo per lo sviluppo di coronaropatia da irradiazione è di 82 mesi (range 59-104) e i pazienti risultano essere più giova-

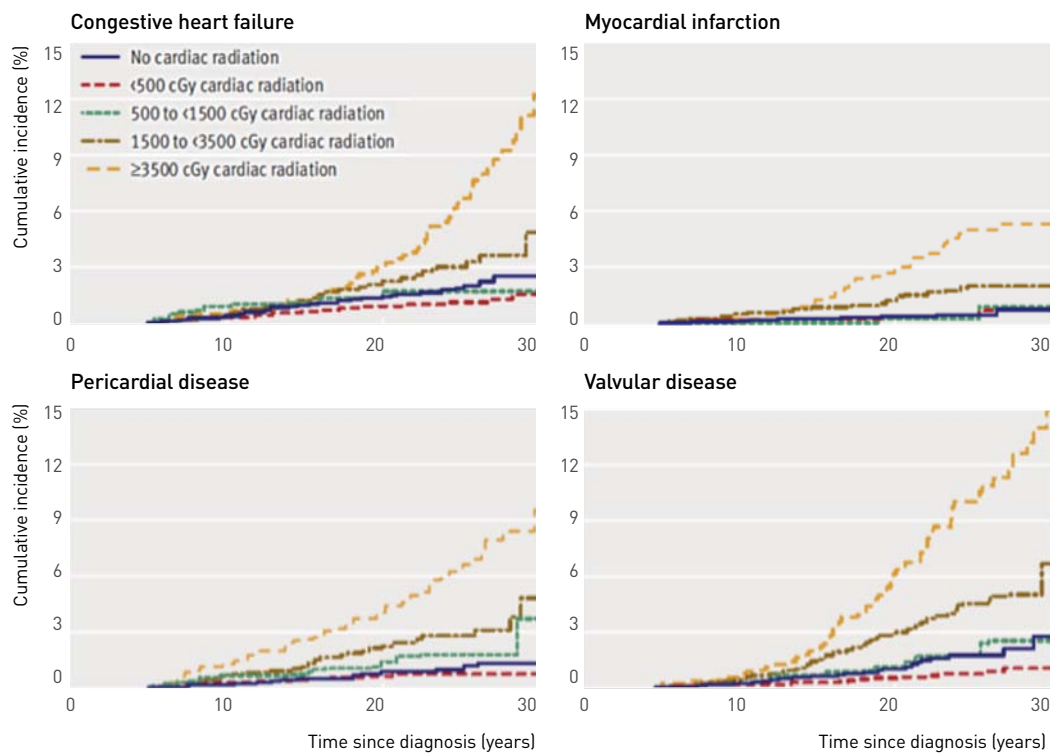


FIGURA 5. Modificato da Mulrooney et al. Br Med J. 2009⁴².

FIGURA 6.
Campo di
radioterapia
del mediastino
– Linfoma di
Hodgkin.



ni rispetto alla popolazione generale. In genere, si tratta di sopravvissuti al cancro nell'infanzia (HL) trattati con irradiazione mediastinica⁴⁴ (Figura 6). Tuttavia, a causa della prevalenza della malattia coronarica, l'incidenza dalla coronaropatia da irradiazione è difficile da stabilire.

L'effetto dell'esposizione accidentale del cuore alle radiazioni ionizzanti in corso di RT per il cancro della mammella e il conseguente rischio di eventi cardiaci maggiori (infarto miocardico, rivascolarizzazione coronarica e morte per cause ischemiche), nonché il contributo dei fattori di rischio, è stato analizzato nel lavoro di Darby et al.⁴⁵. Lo studio è stato condotto in oltre duemila donne sottoposte tra la fine degli anni '50 e il 2001 a RT per cancro della mammella, giungendo alla conclusione che l'irradiazione aumenta il rischio di cardiopatia ischemica e che tale aumento è proporzionale alla dose media cardiaca, inizia poco dopo l'esposizione (entro i primi 5 anni) e continua ad aumentare nei 20 anni successivi. Inoltre, è sottolineata l'importanza dei fattori di rischio cardiaci al momento della RT; infatti, sebbene l'aumento proporzionale del tasso di eventi coronarici in base alla dose, era simile nelle donne con o senza fattori di rischio cardiaci, nelle pazienti in cui essi erano preesistenti, è stato osservato un maggiore incremento assoluto del rischio di eventi cardiaci da RT rispetto alle altre donne⁴⁵ (Figura 7).

Nello studio di Gutt et al. è stato dimostrato che la morbilità e mortalità nelle donne con cancro della mammella in fase "early" trattate con RT è significativamente aumentata se c'è preesistenza di malattia cardiaca⁴⁶.

Correa et al. hanno confrontato l'incidenza e la distribuzione di car-

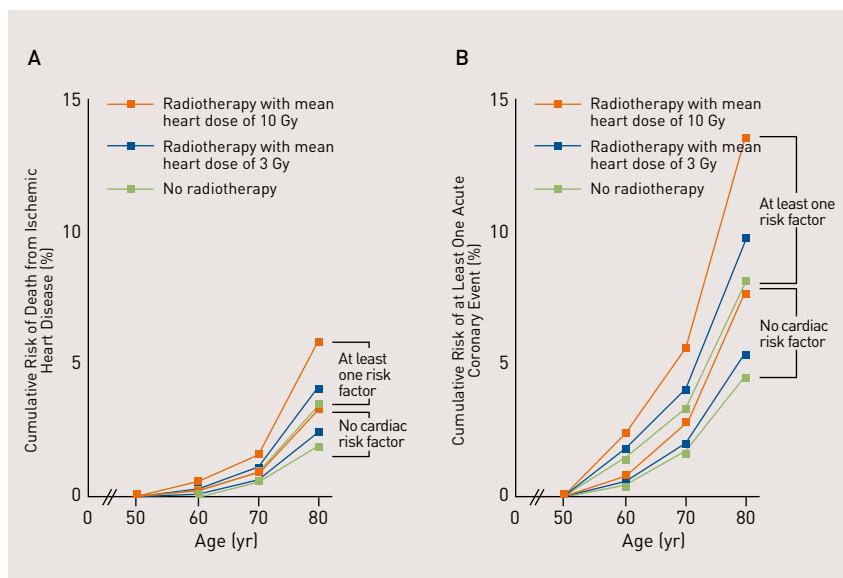


FIGURA 7. Rischio di morte da malattia cardiaca ischemica e di eventi coronarici. (Darby et al. *N Engl J Med.* 2013)⁴⁵.

1977-1995, med FU 12 years		Left (n=46)		Right (n=36)		P*
Variable		No.	%	No.	%	
Type of stress test						0.99
Stress echocardiogram (exercise)		3	7	5	14	
Stress echocardiogram (pharmacological)		2	4	0	0	
Single photon emission computed tomography stress test (exercise)		29	63	20	56	
Single photon emission computed tomography stress test (pharmacological)		7	15	7	19	
Single photon emission computed tomography stress test (unspecified)†		5	11	4	11	
Indication for test						0.99
Chest pain	Symptomatic pts	20	43	16	44	
Evaluate for coronary artery disease		17	37	7	19	
Abnormal electrocardiogram/arrhythmia		5	11	7	19	
Shortness of breath		1	2	4	11	
Unspecified		3	7	2	6	
Total No. of defects		27/46	59	3/36	8	0.001
Location of defects						
LAD		19/27	70	3/3	100	
LAD and LCx		2/27	7	0	0	
LAD and RCA	85%	1/27	4	0	0	
Lad, LCx, and RCA		1/27	4	0	0	
LCx and RCA		4/27	15	0	0	
RCA		0	0	0	0	
LCx		0	0	0	0	

* L'analisi statistica è stata effettuata con Fisher exact test, comparando i pazienti irradiati a sinistra e a destra.

† Nessuna indicazione di esercizio o test farmacologico

TABELLA 5. Risultati dello stress-test (modificato da Correa et al. J Clin Oncol. 2007⁴⁷).

diopatia ischemica (CAD) dopo irradiazione del lato sinistro del torace rispetto al destro, in pazienti trattate tra il 1977 e il 1995 per cancro della mammella in fase precoce, sottoposte a cateterismo cardiaco in base ai sintomi. Nello studio è stato evidenziato che le pazienti con irradiazione del lato sinistro del torace hanno un rischio aumentato di patologia coronarica correlata a irradiazione. In particolare, è stata dimostrata una più alta prevalenza di stress-test anormali in pazienti con irradiazione sinistra (27 di 46; 59%) vs i pazienti con irradiazione destra (8%); inoltre,

nel 70% delle pazienti che avevano ricevuto irradiazione del lato sinistro del torace, le anomalie dello stress-test erano dovute a coinvolgimento dell'arteria discendente anteriore (IVA), mentre nel 15% delle pazienti, le anomalie dello stress-test erano dovute ad alterazioni perfusive nel territorio, oltre che dall'IVA, di altri vasi. Nel 100% dei pazienti sottoposti a irradiazione destra con alterazioni dello stress-test, il deficit perfusivo era sempre a carico dell'IVA⁴⁷ (Tabella 5).

La maggiore esposizione della parte anteriore del cuore e dell'arteria discendente anteriore alle radiazioni nelle donne sottoposte a RT in tutto il mondo tra il 1950 e il 1990, è stata dimostrata da Taylor et al. attraverso una simulazione virtuale dell'irradiazione e la ricostruzione del campo irradiato⁴⁸.

Lo studio ha dimostrato che l'irradiazione della parete toracica o della mammella espone il cuore alla dose totale compresa tra 0,9-14 Gy se è coinvolto il lato sinistro e di 0,4-6 Gy se è coinvolto il lato destro ovvero che nella maggior parte dei casi la maggiore dose di radiazioni è ricevuta dall'arteria discendente anteriore che per questo, nei pazienti sottoposti a RT è il più comune sito di aterosclerosi e causa di infarto miocardico. Gli autori infatti concludono che l'irradiazione di queste strutture potrebbe avere contribuito all'aumentato rischio di morte per malattie cardiache nei pazienti sottoposti per cancro della mammella ai regimi radioterapici degli anni scorsi⁴⁸ (Figura 8 e Figura 9).

Nel 2012 Nilsson et al.⁴⁹ hanno trovato un incremento quattro e sette volte maggiore di grave stenosi coronarica nel tratto medio e distale dell'arteria discendente anteriore quando si confrontano donne irradiate alla mammella sinistra rispetto a quelle irradiate alla mammella destra e, in particolare, vi è un incremento clinicamente significativo di stenosi coronarica nella zona che ha ricevuto più radiazioni, il che suggerisce una potenziale relazione tra la dose di radiazioni e gli eventi coronarici. Pertanto, gli autori suggeriscono di prendere in considerazione le arterie coronarie come organi a rischio in RT ben distinti e di fare ogni sforzo per evitare l'irradiazione a queste strutture.

Il timing ottimale per lo screening di CAD post-attinica è sconosciuto. I pazienti che presentano più fattori di rischio probabilmente beneficerebbero di uno screening precoce rispetto alla RT e intervalli più frequenti.

È stato suggerito che nei pazienti con più di 45 anni lo screening potrebbe iniziare dopo 5 anni dalla RT, mentre nei più giovani potrebbe essere posticipato a 10 anni. Tuttavia, uno studio condotto su 972 pazienti irradiati per HL ha dimostrato un tasso di mortalità attribuibile a patologia cardiaca del 5,5%, con il 42% di morte per infarto miocardico entro 10 anni dalla RT e il 27% di decessi per coronaropatia sopraggiunta prima dei 40 anni⁵⁰.

Queste osservazioni suggeriscono che, anche nei più giovani, lo screening dovrebbe iniziare prima dei 10 anni dalla RT.

Anche se sul piano terapeutico il trattamento della coronaropatia post-attinica non differisce da quella da altra etiologia, l'evidenza di le-

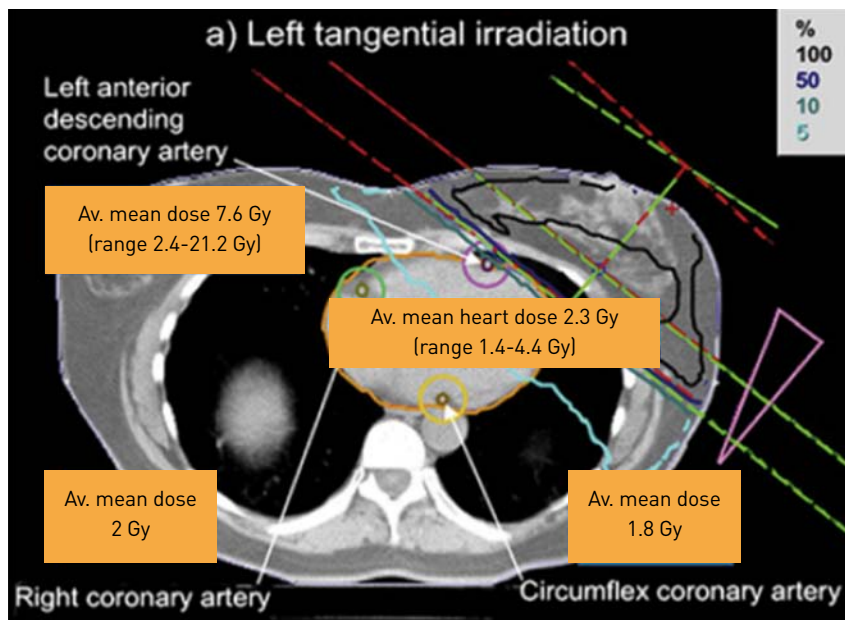


FIGURA 8. Modificato da Taylor et al. Int J Radiol Oncol Biol Phys 2007⁴⁸.

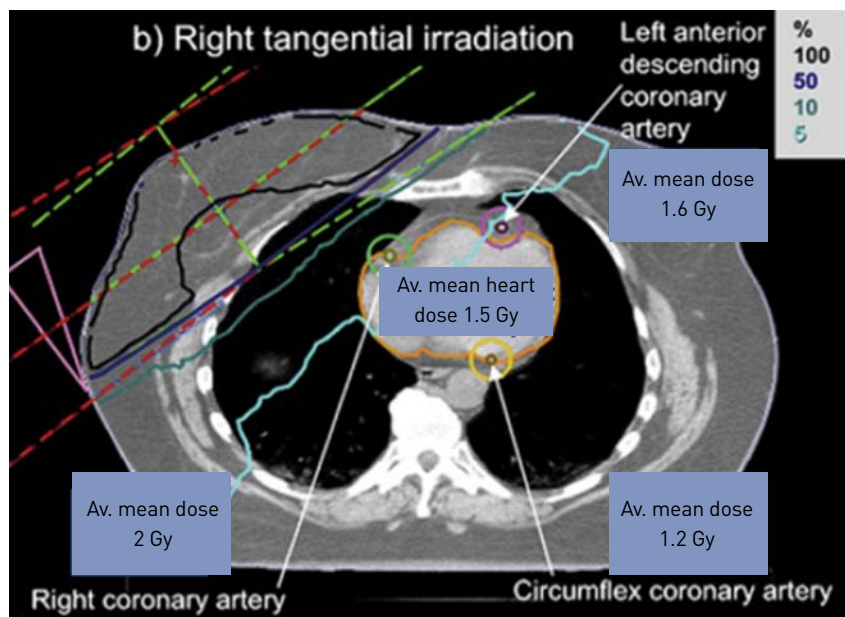


FIGURA 9. Modificato da Taylor et al. Int J Radiol Oncol Biol Phys 2007⁴⁸.

sioni coronariche piuttosto calcifiche potrebbe suggerire di prendere in considerazione la terapia conservativa rispetto a procedure interventistiche e/o chirurgiche (Figura 10).

La patologia valvolare

L'incidenza di valvulopatia è compresa tra il 16-40% (vs 2%) con un aumento del rischio di insufficienza aortica per dosi medie di 43 Gy⁵¹. Tuttavia, il miglioramento delle tecniche di irradiazione, che permettono di ridurre il volume cardiaco irradiato, riduce l'insorgenza di effetti collaterali.

Le valvole più frequentemente coinvolte sono l'aortica e la mitrale, con quadri di stenosi o insufficienza pauci-sintomatiche o determinanti grave compromissione emodinamica⁵².

Uno studio condotto su pazienti sottoposti a irradiazione del mediastino per HL, indica che il rischio cumulativo di valvulopatia dopo 30 anni di follow-up è > 60%⁵³.

La diagnosi spesso viene eseguita dopo più di 10 anni dall'irradiazione.

Risulta ragionevole uno screening dopo 10 anni dalla RT, con intervalli di controllo ogni 5 anni⁵⁴.

Cardiomiopatia

La cardiomiopatia da RT può essere direttamente correlata all'esposizione alle radiazioni oppure sopraggiungere secondariamente alla coronaropatia e/o alla valvulopatia post-attiniche.

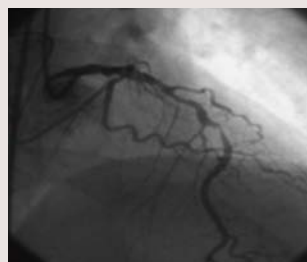
La cardiomiopatia restrittiva con disfunzione diastolica si incontra più frequentemente rispetto alla cardiomiopatia dilatativa con deficit della contrattilità ventricolare⁵⁵.

Il rischio di sviluppare la cardiomiopatia è più alto in caso di concomitante trattamento con uno o più farmaci potenzialmente cardiotossici⁵⁶.

I pazienti più a rischio, come coloro che hanno una funzione contrattile cardiaca compromessa di base o pazienti che ricevono chemioterapia adiuvante, potrebbero beneficiare di una sorveglianza più accurata.



CX: stenosi ostiale 60-70%, stenosi focale subocclusiva 95% tratto medio



IVA: stenosi complessa al tratto prossimale-medio



CDx: stenosi subocclusiva medio-distale

FIGURA 10. Esame coronarografico in un uomo di 37 anni sottoposto 13 anni prima a radioterapia e chemioterapia per linfoma di Hodgkin.

Anomalie di conduzione

Come per le valvulopatie, è difficile dimostrare una relazione diretta fra radiazioni ionizzanti e anomalie di conduzione. Si suppone che tali alterazioni siano un effetto indiretto della coronaropatia radio-indotta. Le anomalie di conduzione sono generalmente asintomatiche e diagnosticate soltanto all'elettrocardiogramma.

Il tipico *pattern* elettrocardiografico comprende turbe aspecifiche della ripolarizzazione nelle derivazioni precordiali^{57,58}. A dosi moderate (30 Gy), erogate con frazionamento convenzionale (2 Gy per frazione), il rischio di disturbi della condizione elettrica è molto basso²¹. Lindhal e al.⁵⁹ hanno osservato turbe aspecifiche della ripolarizzazione nel 35% delle donne sottoposte a RT per tumore della mammella e che abbiano ricevuto una dose cardiaca superiore a 20 Gy.

Associazione di radioterapia e chemioterapia

L'associazione della RT al trattamento chemioterapico aumenta la probabilità di complicanze cardiotosse⁶⁰. L'interazione più studiata è antracicline-RT. Il meccanismo fisiopatologico di questa tossicità combinata non è ancora pienamente compreso. La chemioterapia non danneggia direttamente le cellule endoteliali, ma piuttosto determina un danno alle miofibrille che conduce alla degenerazione dei miociti. Tale danno è irreversibile e conduce alla fibrosi del miocardio. Quando l'irradiazione segue un trattamento con le antracicline, può aggravare la cardiomiopatia causando un ulteriore danno al microcircolo e producendo, rispetto al solo chemioterapico, un danno di tipo additivo. Quando la somministrazione di antracicline segue l'irradiazione, può determinare un fenomeno noto come "*radiation recall*" che consiste in una reazione infiammatoria con danno endoteliale simile a un evento attinico acuto e può insorgere anche mesi dopo l'ultima frazione di RT.

Le complicanze cardiache possono sopraggiungere quando la RT è erogata sul mediastino, prima, in concomitanza o dopo l'uso di antracicline anche con dosi di chemioterapia generalmente ritenute sicure (< 450 mg/m²). Vanno tenute sempre in forte considerazione le morbilità cardiovascolari eventualmente già presenti. Si è visto come dosi di 20-30 Gy, quando associate ad antracicline, aumentino di un fattore 2 il rischio di ispessimento pericardico rispetto a quello osservato con la sola chemioterapia.

Una più alta incidenza di valvulopatie, generalmente asintomatica, viene diagnosticata con esame ecocardiografico in soggetti in cui viene utilizzata la combinazione terapeutica antracicline-RT (Figura 11).

Ruolo dell'imaging nella valutazione delle RIHD

Tra le tecniche di imaging, l'ecocardiografia ha un ruolo centrale nella valutazione morfo-funzionale cardiaca e costituisce la prima tecnica di imaging cui viene sottoposto il paziente oncologico nella maggioranza dei casi. Sia la tomografia assiale computerizzata (TC) cardiaca che la risonanza magnetica (RM) possono essere utilizzate per valutare l'estensio-

ne delle malattie cardiache indotte dalle radiazioni. In particolare, la TC cardiaca può evidenziare con notevole sensibilità versamenti pericardici localizzati e l'ispessimento pericardico; la RM è particolarmente accurata nella caratterizzazione dell'edema, dell'infiammazione e della fibrosi rispetto all'ecocardiografia.

Ecocardiografia Color Doppler

L'ecocardiografia fornisce informazioni sulla funzione ventricolare sinistra e su eventuali alterazioni strutturali delle camere cardiache e delle valvole⁶¹. In base alle indicazioni cliniche, possono essere usati diversi approcci ecocardiografici (M-mode, Doppler, two-/three-dimensional [2D/3D] transtoracico o transesofageo, con contrasto, o ecocardiografia da stress) (Figura 12).

Un limite comune sia all'ecocardiografia 2D sia a quella 3D è la visualizzazione subottimale del bordo endocardico, soprattutto nei pazienti obesi, con patologie respiratorie, deformità toraciche o precedente chirurgia cardiaca a torace aperto. Eventualmente, l'uso di agenti di contrasto per la definizione del bordo endocardico migliora la variabilità inter-osservatore a un livello paragonabile alla RM⁶². L'ecocardiografia

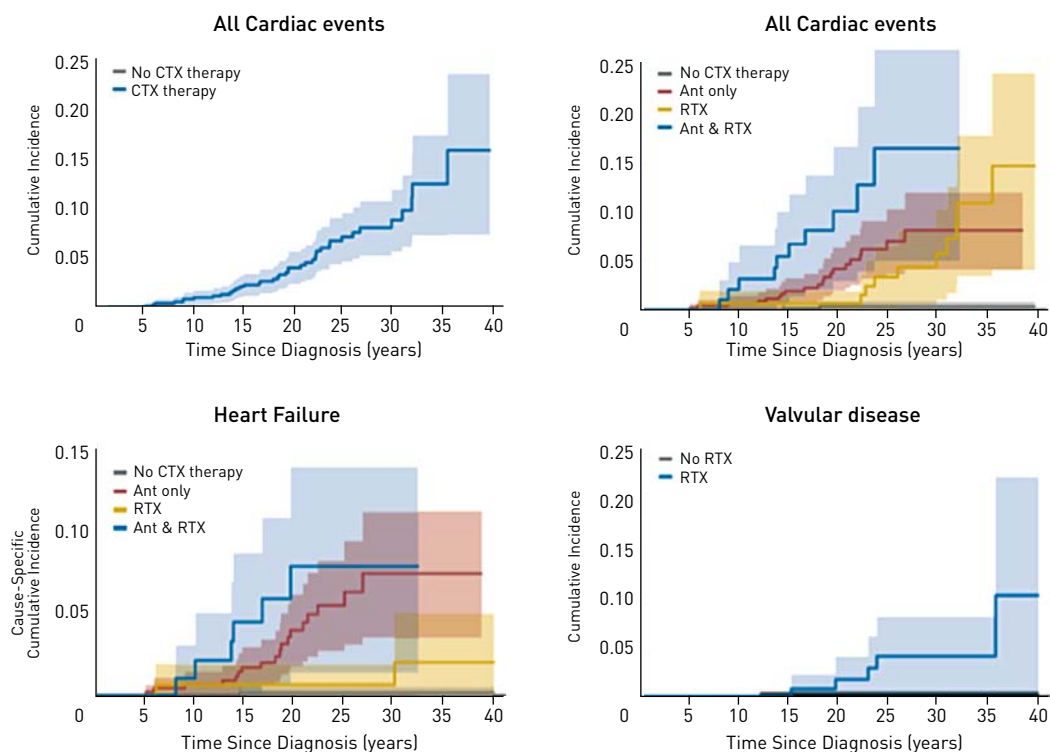


FIGURA 11. Da Van der Pal et al. J Clin Oncol. 2012⁶⁰.

3D consente una valutazione dei volumi ventricolari più accurata rispetto all'ecocardiografia 2D.

Quando non si ha a disposizione l'ecocardiografia 3D, è raccomandato il metodo 2D di Simpson. Attualmente, sono disponibili nuove tecniche ecocardiografiche per la determinazione dello *strain* e dello *strain rate* quali indici di deformazione cardiaca^{63,64}. L'acquisizione di tali indici attraverso la metodica dello *speckle tracking* risulta, rispetto al tissue Doppler, una modalità più accurata e angolo-indipendente e il cui maggiore limite è rappresentato dal fatto che i risultati dipendono molto dalla qualità dell'immagine. In campo oncologico la determinazione del *global longitudinal strain*, acquisito con tecnica *speckle tracking* risulta promettente per la identificazione precoce del danno cardiaco da antineoplastici (Figura 13).

Per lo studio delle valvole, l'ecocardiografia transtoracica Doppler è raccomandata come esame di prima scelta, mentre l'ecocardiografia transesofagea è indicata quando il transtoracico non è diagnostico o se è necessaria una migliore accuratezza diagnostica. L'ecocardiografia 3D fornisce informazioni aggiuntive nei pazienti con lesioni valvolari complesse.

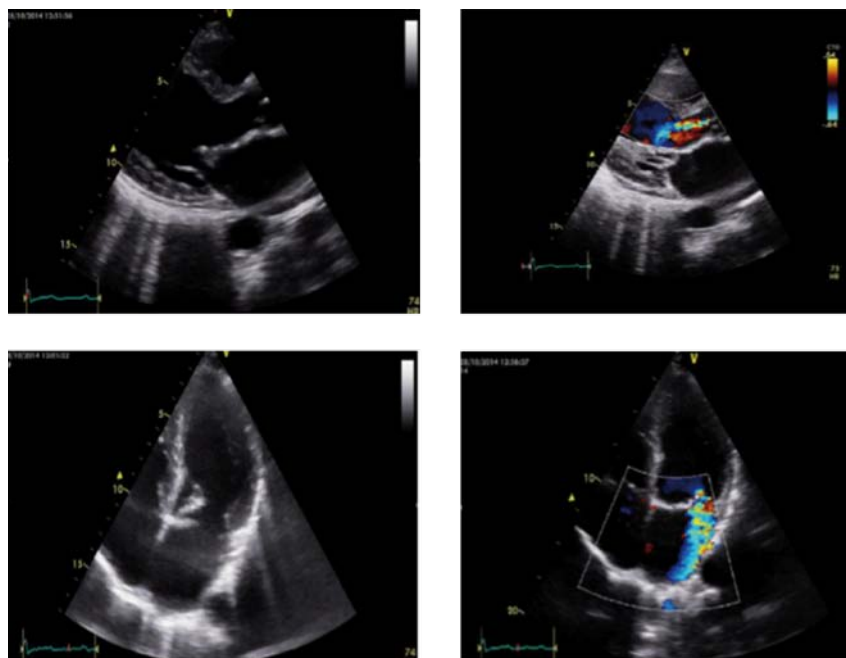


FIGURA 12. Uomo di 37 anni sottoposto 13 anni prima a radioterapia e chemioterapia per linfoma di Hodgkin. Ricoverato per sindrome coronarica acuta. L'esame ecocardiografico evidenziava alterazioni della contattilità segmentaria del ventricolo sinistro e fibrosclerosi dei lembi valvolari mitralici con insufficienza medio-severa.

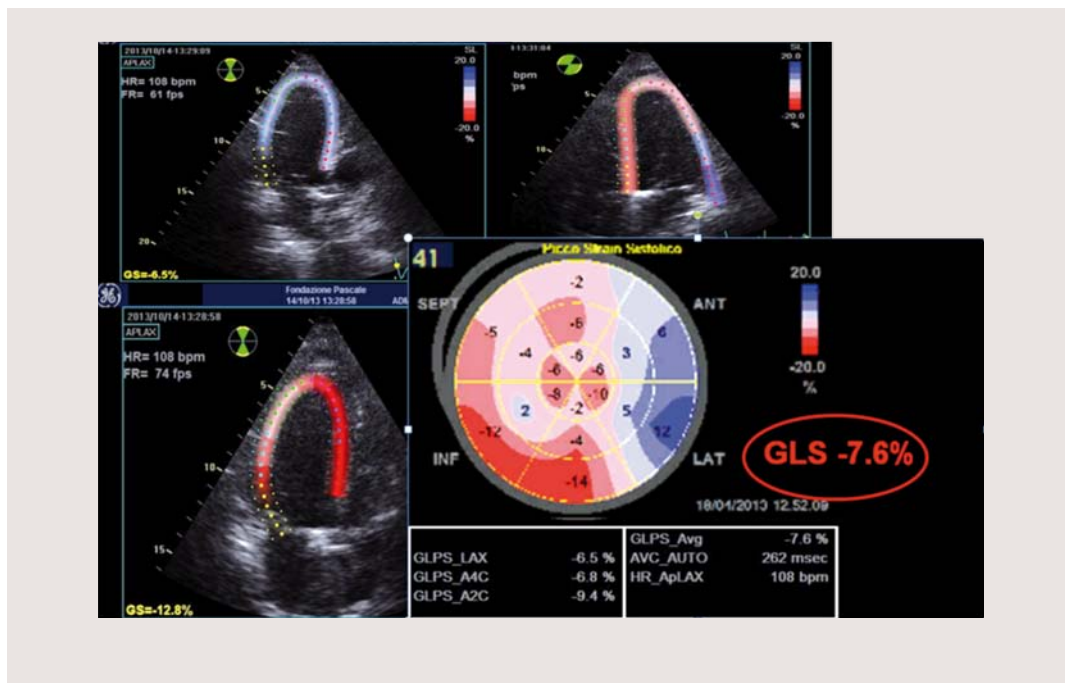


FIGURA 13. Donna di 59 anni, sottoposta 20 anni prima a radioterapia mediastinica e chemioterapia con antracicline per linfoma di Hodgkin. Immagine ecocardiografia di *global longitudinal strain* alterato acquisito con tecnica 2D *speckle tracking*.

Eco Color Doppler dei vasi epiaortici

L'irradiazione del collo è stata collegata a un'aumentata incidenza di stenosi carotidea asintomatica. Per esempio uno studio condotto su 71 pazienti che hanno ricevuto irradiazione per cancro rino-faringeo ha rivelato una stenosi arteriolare nel 79% dei pazienti versus il 22% dei controlli preirradiati con simili fattori di rischio⁶⁵. Inoltre è stata dimostrata un'aumentata incidenza sia di stenosi che di aumentato spessore intima-media dopo radioterapia per tumori testa-collo⁶⁶, linfomi⁶⁷ e tumori pediatrici⁶⁸.

L'aumento di spessore è stato osservato in pazienti irradiati che non avevano altri fattori di rischio convenzionali⁶⁹. L'alta frequenza di stenosi carotidea severa asintomatica in pazienti ad alto rischio, specialmente quelli seguiti dopo RT radicale per tumori testa-collo, rende sicuramente lo screening di routine efficace, soprattutto per poter eseguire un intervento precoce ai fini di ridurre la morbilità e mortalità per eventi ischemici cerebrali.

RM cardiaca

La RM cardiaca consente la visualizzazione dell'edema miocardico in caso di miocardite acuta o dell'edema pericardico nei pazienti con pericardite infiammatoria⁷⁰. Nella pratica clinica si usano mezzi di contrasto

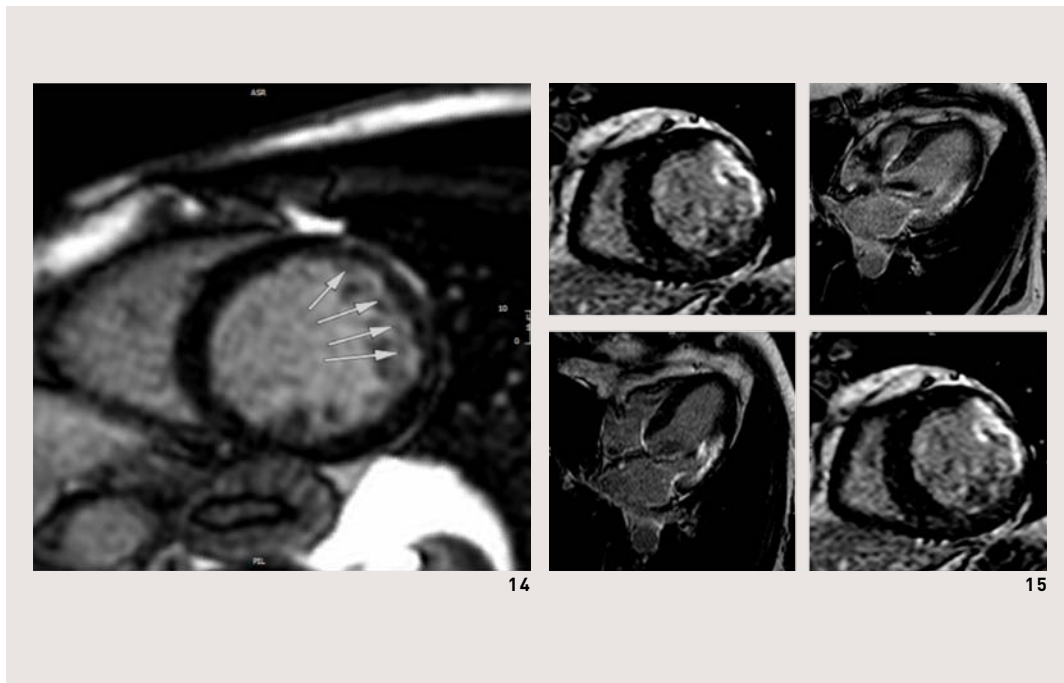


FIGURA 14. Necrosi subendocardica medio-apicale della parete antero-laterale.

FIGURA 15. Late-enhancement del gadolinio in presenza di un danno miocardico irreversibile.

paramagnetici quali il gadolinio. Seguendo l'iniezione endovenosa, il primo passaggio del mezzo di contrasto può essere usato per l'imaging di perfusione miocardica.

L'infusione di vasodilatatori (adenosina e dipiridamolo) può visualizzare anomalie di perfusione segmentarie dovute a stenosi coronariche emodinamicamente significative. Il miocardio normale è caratterizzato tipicamente da un rapido wash-in e wash-out. Di contro, in caso di necrosi o fibrosi miocardica, il wash-out è ridotto e questo ne aumenta il volume di distribuzione extracellulare. Tali regioni risultano tipicamente iperintense (luminose).

Utilizzando le tecniche di imaging con late-enhancement del gadolinio, anche un piccolo danno miocardico irreversibile può essere ben visualizzato⁷¹ (Figure 14 e 15). In figura 14 è mostrata la necrosi subendocardica medio-apicale della parete antero-laterale di un paziente di 37 anni sottoposto 13 anni prima a RT e chemioterapia per HL.

Il pattern, la sede e l'estensione dell'enhancement miocardico sono in grado di differenziare l'origine ischemica da quella non ischemica⁷². La cine-RM cardiaca fornisce informazioni sui volumi, la massa e la funzione ventricolare, consente inoltre lo studio della funzione miocardica regio-

nale, delle valvole cardiache⁷³ e la severità degli shunt (Figura 16). La RM non è disponibile in tutti gli ospedali. Il principale limite è la non eseguibilità in pazienti portatori di pacemakers o claustrofobici. Inoltre, l'obesità, l'incapacità di trattenere il respiro e la presenza di aritmie potrebbero rappresentare ulteriori problemi.

TC cardiaca

La TC cardiaca offre immagini molto dettagliate del torace a fronte di una relativa brevità dell'esame. Si contraddistingue per l'elevata risoluzione spaziale e l'alta sensibilità nella visualizzazione del tessuto calcifico. La TC è l'unica tecnica non invasiva che può dare immagini affidabili delle arterie coronarie. L'iniezione endovenosa di contrasto opacizza le cavità cardiache e i vasi e consente di differenziarli dai tessuti circostanti⁷⁴. Gli svantaggi correlati alla metodica sono rappresentati dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, dalla somministrazione di mezzi di contrasto iodati, dalla necessità in corso di esame di trattenere il respiro e dalla variabilità di dose di radiazioni emesse tra le apparecchiature. I moderni sistemi TC sono dotati di 64 o più detettori, che consentono l'immagine dell'intero cuore in 5 cicli cardiaci o meno. Attraverso l'esposizione limitata alla fase di interesse (generalmente diastolica), la dose di radiazione può essere ridotta. Gli attuali protocolli di scansione per l'imaging coronarico prevedono una dose media di radiazione $< 5 \text{ mSv}$ ⁷⁴. Quando l'esame richiede l'esposizione a ciclo completo, la dose assorbita è più elevata e questo rappresenta una limitazione all'utilizzo della metodica soprattutto nel follow-up (Figura 17).

Gestione del paziente con device cardiaco da sottoporre a radioterapia

Il numero di pazienti sottoposti a RT e impianto di device cardiaci (CIED), pacemaker (PMK) e defibrillatori (ICD) è in aumento. Nell'ambito radioterapico è sempre più consolidata l'evoluzione di nuove tecniche terapeutiche quali l'IMRT (intensity modulated radiation therapy), terapia elicoidale (tomotherapy), arco-terapia dinamica a intensità modulata (VMAT), supportate da sistemi di calcolo sempre più complessi.

Queste nuove metodologie consentono di determinare trattamenti radioterapici sempre più aggressivi, andando oltre il frazionamento convenzionale di dose, al fine di aumentare le dosi terapeutiche in singola frazione o in più frazioni di trattamento, effettuando dei trattamenti ipofrazionati, stereotassici e radio-chirurgici con intento ablativo. Le sorgenti di radiazioni terapeutiche che possono essere utilizzate in ambito clinico sono elettroni e fotoni di diversa energia; si sta sperimentando la terapia con i protoni (PBT).

Sono dunque diverse le sorgenti di radiazioni terapeutiche che possono interferire con il dispositivo cardiaco impiantato ed è difficile predirne l'effetto poiché diversi fattori determinano l'impatto della terapia sui dispositivi impiantati. Tali fattori sono:

- Tipo di dispositivo impiantato
- Prossimità del dispositivo impiantato al fascio di radiazioni primario

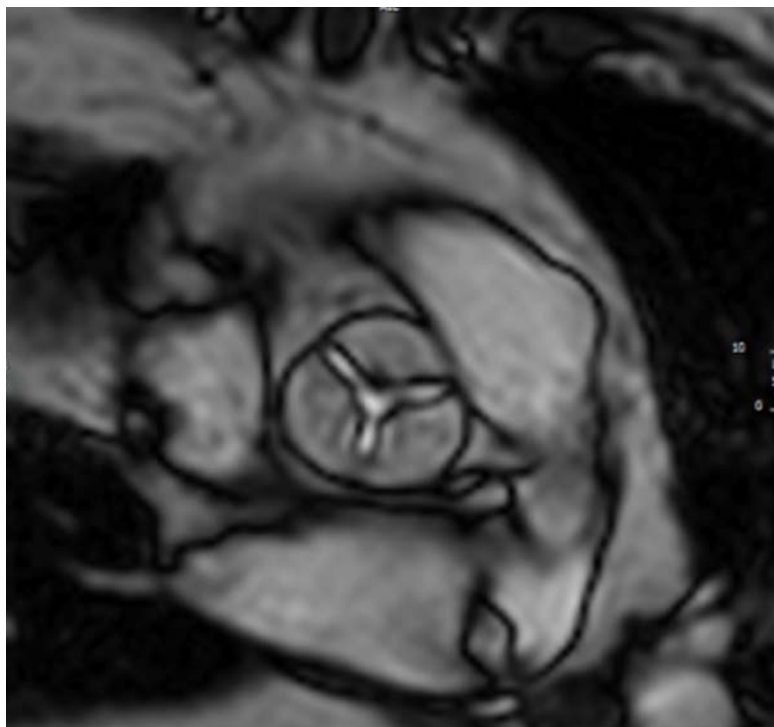


FIGURA 16.
Visualizzazione delle
valvole con cine-RM
cardiaca.

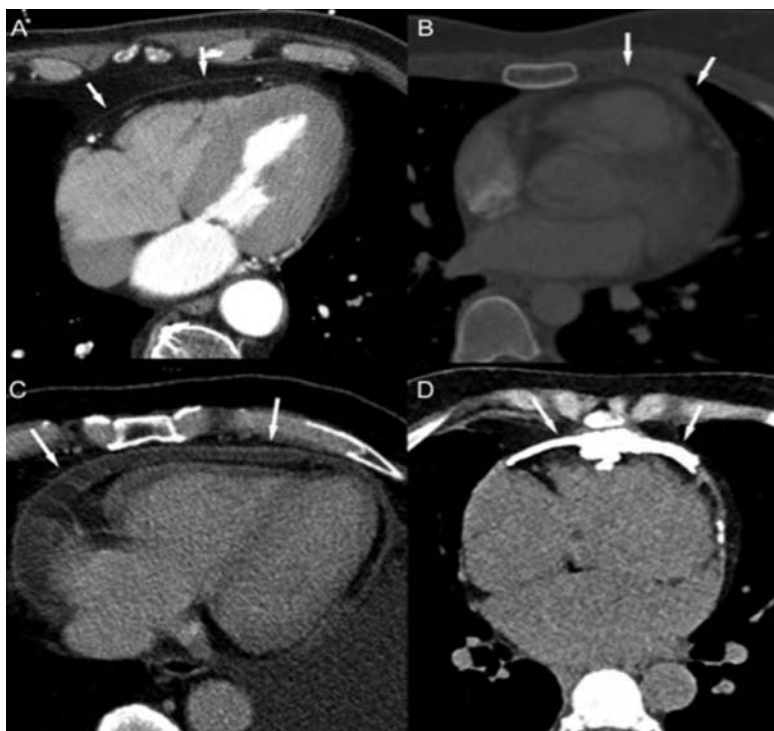


FIGURA 17. TC
cardiaca del pericardio.
In A: Pericardio
normale B: Pericardio
ispessito. C: Effusione
pericardica e layers
pericardici iper-intensi.
D: Calcificazioni
pericardiche.

(Modificato da Lancellotti
et al. Eur Heart J-
Cardiovascular Imaging
2013)*.

- Tipo e livello di energia del fascio di radiazioni
- Orientamento del fascio rispetto al dispositivo impiantato
- Dosi e frazionamento del trattamento
- Schermatura del dispositivo impiantato
- Anatomia e fisiologia del paziente
- Frequenza dei trattamenti con radiazioni
- Terapie concomitanti e diagnostica.

A causa di questa variabilità, non è possibile specificare un dosaggio di radiazioni “sicuro” o garantire il funzionamento corretto del dispositivo in seguito all’esposizione alle radiazioni ionizzanti^{75,76}.

Le radiazioni terapeutiche, comprese le particelle disperse, possono avere un effetto negativo temporaneo sui componenti elettrici del dispositivo impiantato, come il microprocessore o la memoria, causando un’alterazione temporanea del funzionamento del dispositivo. Inoltre, gli effetti accumulati delle radiazioni in dosi sufficienti (dose totale o frequenza di dosi) possono incidere in modo permanente sulle prestazioni del dispositivo. Quando si sviluppa un programma di trattamento con radiazioni per pazienti con CIED, il team di medici e fisici dovrebbe considerare il metodo migliore per il trattamento della malattia del paziente, come anche proteggere il dispositivo impiantato del paziente. L’enfasi dovrebbe essere posta sulla ottimizzazione del piano di trattamento, ai fini di collimare massimamente le lamelle sul target tumorale ed escludendo il dispositivo impiantato. Inoltre, il sistema di pianificazione del trattamento dovrebbe essere impostato in modo da ottenere la dose assorbita al pacemaker sotto i limiti consentiti.

Non esiste ad oggi una dose limite o una chiara correlazione di danno tra radiazione e CIED. In generale, l’aumento della dose totale sembrerebbe essere associato a un maggior rischio di rottura o malfunzionamento del CIED.

I moderni CIED contengono una tecnologia CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor) più radioresistente rispetto al passato, ma anche più radiosensibile proprio per la complessità dei circuiti. Le diverse aziende produttrici di device hanno posizioni differenti nei riguardi della radiosensibilità dei CIED con soglie diverse di tolleranza: Boston Scientific fa riferimento a 2 Gy⁷⁷; Medtronic riferisce una soglia > 5 Gy⁷⁸; St Jude Medical correla il rischio con la dose cumulativa senza una precisa definizione di soglia e senza differenziare PMK da ICD⁷⁹. È importante sottolineare che i livelli di dose erogati ai CIED riportati in letteratura si basano principalmente su valori estrapolati dalla dosimetria dei piani di trattamento e non su misurazioni dirette. D’altro canto, risulta fondamentale una elevata precisione di calcolo per determinare in quale fascia di rischio si collochi il paziente e nel caso non sia ottenibile una tale precisione, come può accadere, il paziente andrà inserito nella fascia di rischio più elevata tra quelle applicabili.

Le conseguenze del malfunzionamento dei CIED dipendono dal tipo

di malfunzionamento e dalla dipendenza dalla stimolazione del paziente. I malfunzionamenti segnalati sono inibizione o *oversensing*; i defibrillatori possono essere inibiti, interpretare le interferenze come aritmie; raramente si può verificare reset del device; danni al device sono molto rari. L'impatto delle interferenze dipende dalle indicazioni cliniche al device, dal ritmo spontaneo del paziente e dalla modalità di stimolazione, nonché dalle caratteristiche del device. Nel caso di pacing occorre ricordare che circa il 10% dei pazienti sono PMK dipendenti (frequenze di ritmo spontaneo < 40/min oppure instabilità emodinamica con ritmo spontaneo) e il malfunzionamento può tradursi in asistolia.

Altre forme di malfunzione sono la comparsa di tachicardia ventricolare (TV) che può degenerare in fibrillazione ventricolare (FV) analogamente a quanto può accadere per malfunzionamento di ICD. Per quest'ultimo occorre ricordare quanto sia imprevedibile una eventuale scarica, ma è stata osservata una possibilità del 47% in 8 anni di follow-up per cui, nelle sei settimane di RT, la possibilità di scarica sarebbe dello 0,7% e non sembra proponibile una disattivazione della funzione di shock ICD durante l'intero periodo di trattamento. Va inoltre considerato che il 10-20% dei pazienti portatori di ICD sperimentano in 5 anni di follow-up uno shock inappropriato⁸⁰ per cui si rende necessario adottare strategie di prevenzione di tale eventi che modificano seriamente la qualità di vita dei pazienti.

Studi *in vitro* e studi clinici

Alcuni studi clinici forniscono una dose totale massima raccomandata sul dispositivo impiantato di 2 Gy. Tuttavia, è stato osservato che se vengono utilizzati fasci di fotoni con energia superiore ai 10 megavolt (MV) vi è un aumento del rischio di malfunzione dei device cardiaci⁸¹. In uno studio recente condotto *in vitro* su 6 moderni device (5 PMK e 1 ICD) sottoposti a irradiazione con fotoni di 6 e 18 MV rispettivamente e una dose cumulativa di 150 Gy per ciascun device (circa il doppio della dose terapeutica) non si è osservata alcuna malfunzione nel gruppo trattato con 6 MV mentre nel gruppo trattato con 18 MV si è verificato un reset nella maggior parte dei casi confermando che una bassa energia potrebbe essere sicura per i device nonostante alte dosi di radiazioni⁸². È stato ipotizzato un ruolo di contaminazione dei neutroni nell'utilizzo delle alte energie⁸³; in uno studio condotto su 15 pazienti portatori di ICD si è osservata un'incidenza di malfunzioni del 29% in pazienti trattati con fotoni ≥ 10 MV, ascrivibile a un'interazione dei neutroni prodotti nella testata dell'acceleratore lineare con il boro-10 presente nel circuito integrato del device, con produzione di particelle alfa e litio-7 dannose per i circuiti elettrici. Tale correlazione renderebbe conto delle malfunzioni che si sono verificate nonostante l'impiego di dosi al device < 1 Gy⁸⁴.

Per quanto riguarda la proton therapy (PBT), in una recente esperienza condotta su 42 pazienti portatori di CIED si è osservata un'incidenza del 20% di reset del device (senza differenza tra PMK e ICD), peraltro

senza conseguenze cliniche grazie a un attento monitoraggio, in corso di trattamento per neoplasie del distretto toracico, a una distanza media del device dal fascio di 7 cm.

La malfunzione si è verificata in un ampio range di Gy totali erogati senza pertanto correlazione con la dose totale, ma piuttosto è apparsa essere un evento correlato all'esposizione a protoni o neutroni a ogni frazione. È stato pertanto raccomandato di escludere dal trattamento con PBT su torace pazienti PMK dipendenti e con tumore in prossimità del device⁸⁵.

Protocollo di gestione del paziente con CIED

È consigliabile, prima di intraprendere un iter terapeutico, che vi sia un counseling fra radioterapista e cardiologo/elettrofisiologo al fine di garantire un trattamento sicuro al paziente monitorando il funzionamento corretto del dispositivo durante e dopo il trattamento radioterapico.

In uno studio condotto su 69 pazienti con CIED (50 con PMK, 19 con ICD) si è osservato un parziale reset del device ICD in 2 soli pazienti (3%), in un caso legato a una elevata dose per frazione erogata a breve distanza dal device (< 2,5 cm), nell'altro legato a erogazione di elevata energia (16 MV). In questo studio, è emerso il ruolo significativo di una collaborazione attiva tra radioterapia oncologica ed elettrofisiologia nell'ottimizzare la gestione di questi pazienti⁸⁶.

Il protocollo di gestione ottimale della RT nei pazienti con CIED rimane controverso. L'irradiazione in corrispondenza o in prossimità del sito di dispositivi cardiaci impiantati può causare malfunzionamento del dispositivo, perdita di memoria, disattivazione o reset del device. I rischi sono più gravi per i pazienti dipendenti dal dispositivo. Tuttavia sono ancora da definire le raccomandazioni sui parametri di dose per dispositivi cardiaci di nuova generazione.

Sebbene l'Associazione Americana dei Fisici Medici (AAPM) pubblicasse già nel 1989 linee guida per irradiare i pazienti con pacemaker, le prime linee guida relative ai pazienti con ICD risalgono al 2004 quando ancora i defibrillatori non erano ampiamente usati⁸⁷. Le raccomandazioni di Solan et al. hanno realizzato una fusione delle linee guida esistenti e hanno avuto il merito di coniugare le linee guida della letteratura scientifica, le raccomandazioni delle aziende produttrici e delle varie istituzioni, snellendo le informazioni fruibili nella RT dei pazienti con CIED attraverso la proposta di "precauzioni universali"⁸⁸.

Un set completo di linee guida è stato pubblicato da un gruppo olandese nel 2012. Queste linee guida tengono conto del gruppo di rischio e del dosaggio e forniscono consigli di monitoraggio e di sicurezza per ogni gruppo di rischio⁸⁹.

	< 2 Gy	2-10 Gy	>10 Gy
PMK indipendente	Basso rischio	Medio rischio	Alto rischio
PMK dipendente	Basso rischio	Medio rischio	Alto rischio

TABELLA 6. Modificato da Hurkmans et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005⁹⁰.

Stratificazione del rischio

In una prima stratificazione del rischio del paziente viene proposto l'inserimento di due parametri: la distinzione tra pazienti dipendenti e indipendenti dalla stimolazione e il livello di esposizione inferiore o superiore a 2 Gy (Tabella 6), facendo riferimento alla categorizzazione proposta da Sundar et al⁹⁰.

Management (Figura 18)

Pre -trattamento

Ruolo dell'elettrofisiologia:

- Informare il cardiologo curante e il paziente su eventuale insorgenza di sintomi
- Conoscere azienda produttrice e numero del modello del dispositivo
- Conoscere causa di indicazione a impianto
- Valutare PMK dipendenza
- Conoscere raccomandazioni della azienda in caso di RT
- Controllo del device se ultimo effettuato > 3 mesi precedenti.

Se device in sede:

- Programmazione in VVI
- Frequenza minima
- Ampiezza minima
- Sensibilità minima
- ICD terapia antitachicardica off oppure con magnete (il magnete posizionato sull'ICD non modifica in asincrono le funzioni di pacing).

Se paziente PMK dipendente:

modalità di stimolazione asincrona VV0.

Ruolo della radioterapia oncologica:

- Conoscere la distanza tra device e sede target di irradiazione
- Conoscere dose Gy erogata su device minimizzando dose nella pianificazione del trattamento.

Durante il trattamento

Nei pazienti a **basso rischio** appare sufficiente osservare il paziente durante il trattamento e controllare settimanalmente ICD.

Nei pazienti a **rischio intermedio** è necessario avere a disposizione il carrello emergenze, controllo settimanale del dispositivo, avere a disposizione uno stimolatore esterno e uno staff esperto in 10 minuti.

Nei pazienti ad **alto rischio** per necessità di impiego di alte dosi su CIED (> 10 Gy):

- Riconsiderare il piano di trattamento
- Valutare lo spostamento del device (se fattori clinici o comorbidità non ne escludano la fattibilità).

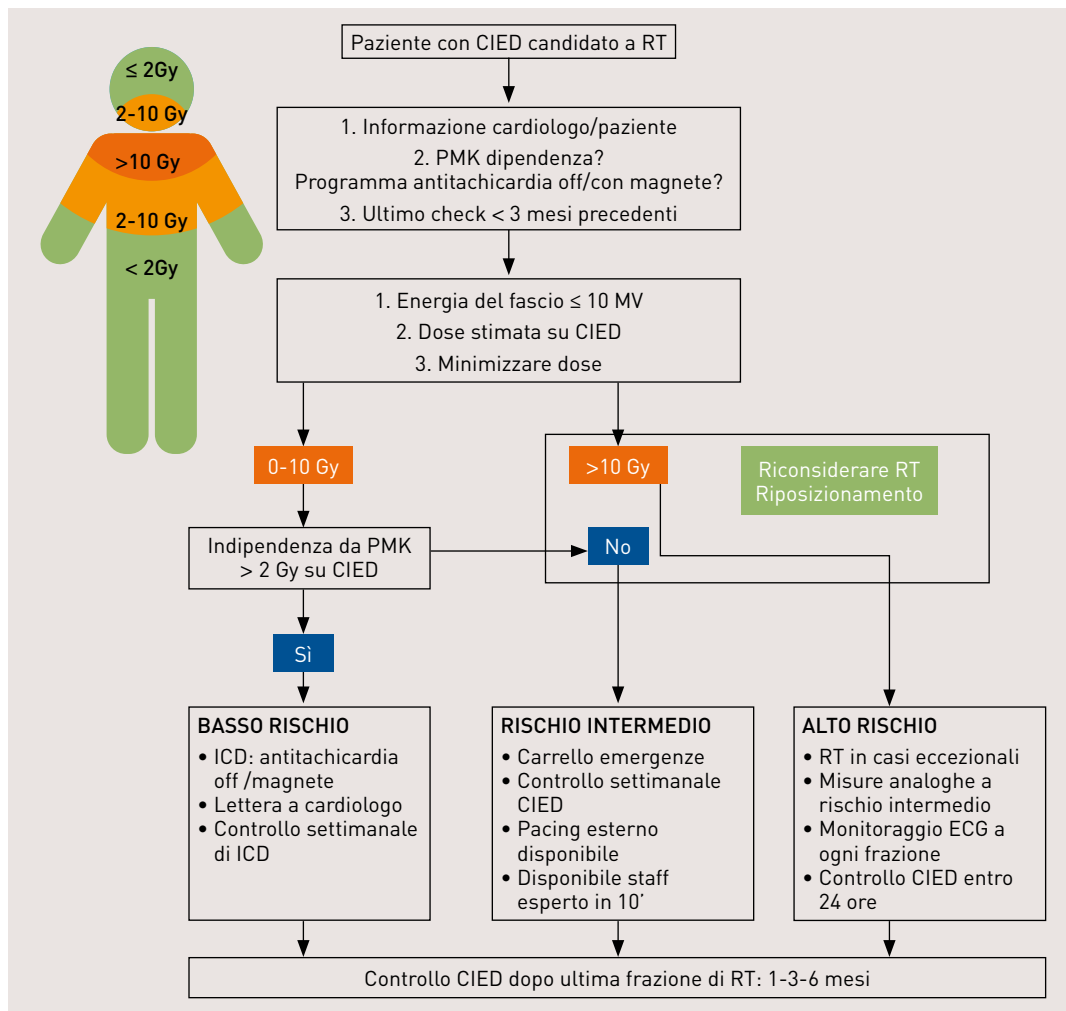


FIGURA 18. Modificato da Hurkmans et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005⁶⁰.

Per eseguire lo spostamento è possibile usare prolunghe per allungare gli elettrocateri esistenti. Gli elettrocateri e le prolunghe non vengono in alcun modo danneggiati dalle radiazioni e possono anche essere attraversati dal fascio. Se però la procedura chirurgica di spostamento del dispositivo impiantato rischia di diffondere cellule cancerogene maligne, si suggerisce di lasciare in loco il vecchio dispositivo e di impiantarne un altro in sede controlaterale.

Se piano di RT non è modificabile o non è fattibile spostamento del device:

- Nei pazienti ad alto rischio vanno adottate misure analoghe al rischio intermedio, ma necessita monitoraggio ECG a ogni frazione, controllo CIED entro 24 ore.

Dopo il trattamento

Controllo del CIED a 1-3-6 mesi dal trattamento.

Conclusioni e direzioni future

Attualmente, ci sono consolidate evidenze in letteratura che indicano che i sopravvissuti al cancro, sottoposti a RT con esposizione del cuore e dei grossi vasi, hanno un aumentato rischio di mortalità e morbilità.

Per ridurre il rischio di RIHD, sembra ragionevole incoraggiare la valutazione pre-trattamento dei pazienti, al fine di identificare e trattare i tradizionali fattori di rischio cardiovascolari. L'identificazione di pazienti ad alto rischio potrebbe consentire una più accurata sorveglianza e una personalizzazione del programma radioterapico per migliorare la prognosi.

La strategia di screening, nei pazienti già sottoposti a RT, resta fonte di dibattito nella comunità medica. Di seguito proponiamo l'algoritmo dell'MD Anderson Cancer Center, condiviso dal nostro Istituto (INT Pascale), circa la gestione pre e post-trattamento del paziente candidato a RT, a rischio di RIHD (Figura 19). Inoltre, in base al tipo di patologia cardiaca sospettata, consigliamo anche l'algoritmo proposto da Groarke et al.³⁸ più dettagliato e di seguito mostrato (Figura 20).

Come è possibile osservare, i pazienti sono indirizzati a specifiche indagini, in base al tipo di cardiopatia sospettata. In particolare, se si suppone una pericardite costrittiva, il paziente viene sottoposto a metodiche di imaging, quali ecografia trans-toracica (TTE) ± TC o RM solo in presenza di segni/sintomi.

Nel sospetto di patologia coronarica, è importante valutare la presenza o meno di sintomi di sindrome coronarica acuta (ACS). Infatti, in questo caso, il paziente sarà avviato alla coronarografia; se manca la modalità di presentazione tipica di ACS, il paziente sarà sottoposto a stress-test per la valutazione di ischemia inducibile e, solo in caso di positività al test, a coronarografia.

Se si sospetta una patologia valvolare, si eseguirà un TTE in presenza di segni e sintomi suggestivi di tale patologia oppure se sono passati più di 10 anni dalla RT. Se l'ecocardiogramma non diagnostica patologia

Irradiazione campo cardiaco
ECG di base, ecocardiogramma, valutazione fattori di rischio cardiaci
Trattamento fattori di rischio (ad es. ipertensione, ipertipidemia) secondo le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association
A completamento dell'RT (6 settimane) follow-up clinico se il paziente sviluppa sintomi
Follow-up clinico annuale: ECG ed ecocardiogramma (se indicati clinicamente)
5 anni di follow-up: ECG, eco
10 anni di follow-up: ECG, eco, stress-test /TC coronarica

FIGURA 19. Algoritmo di gestione del paziente dopo irradiazione.

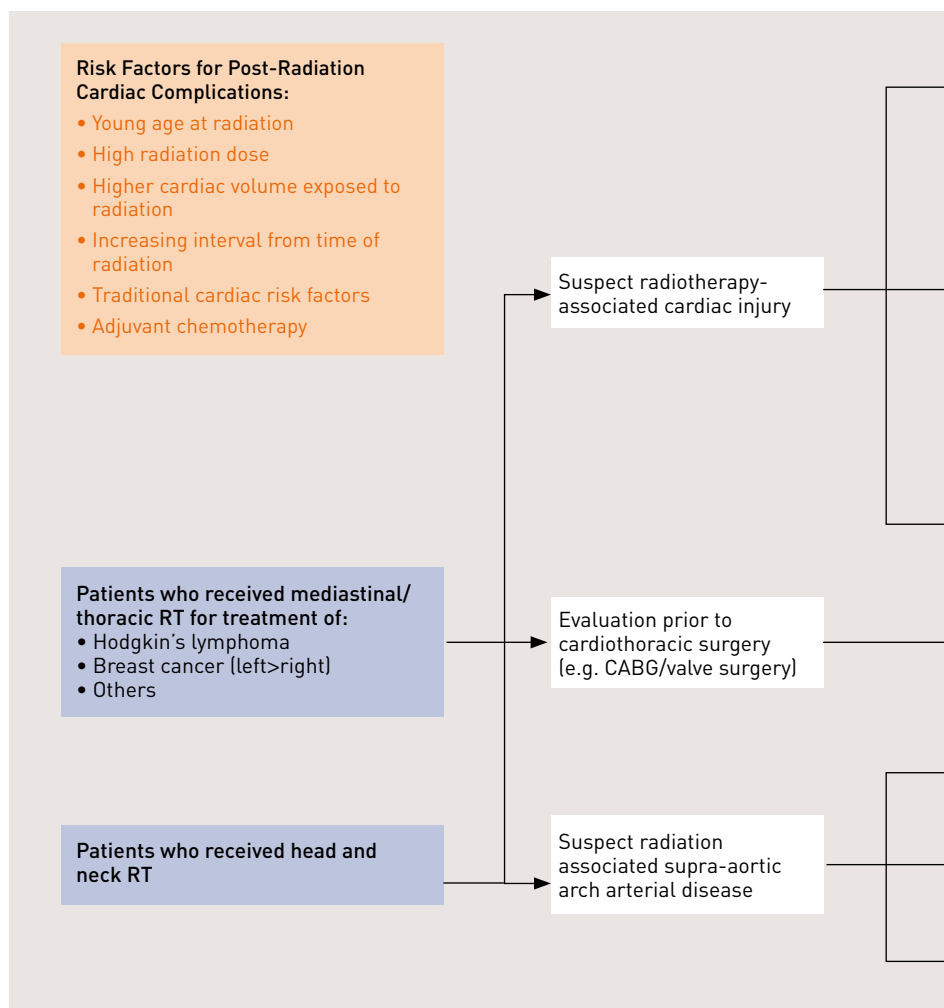
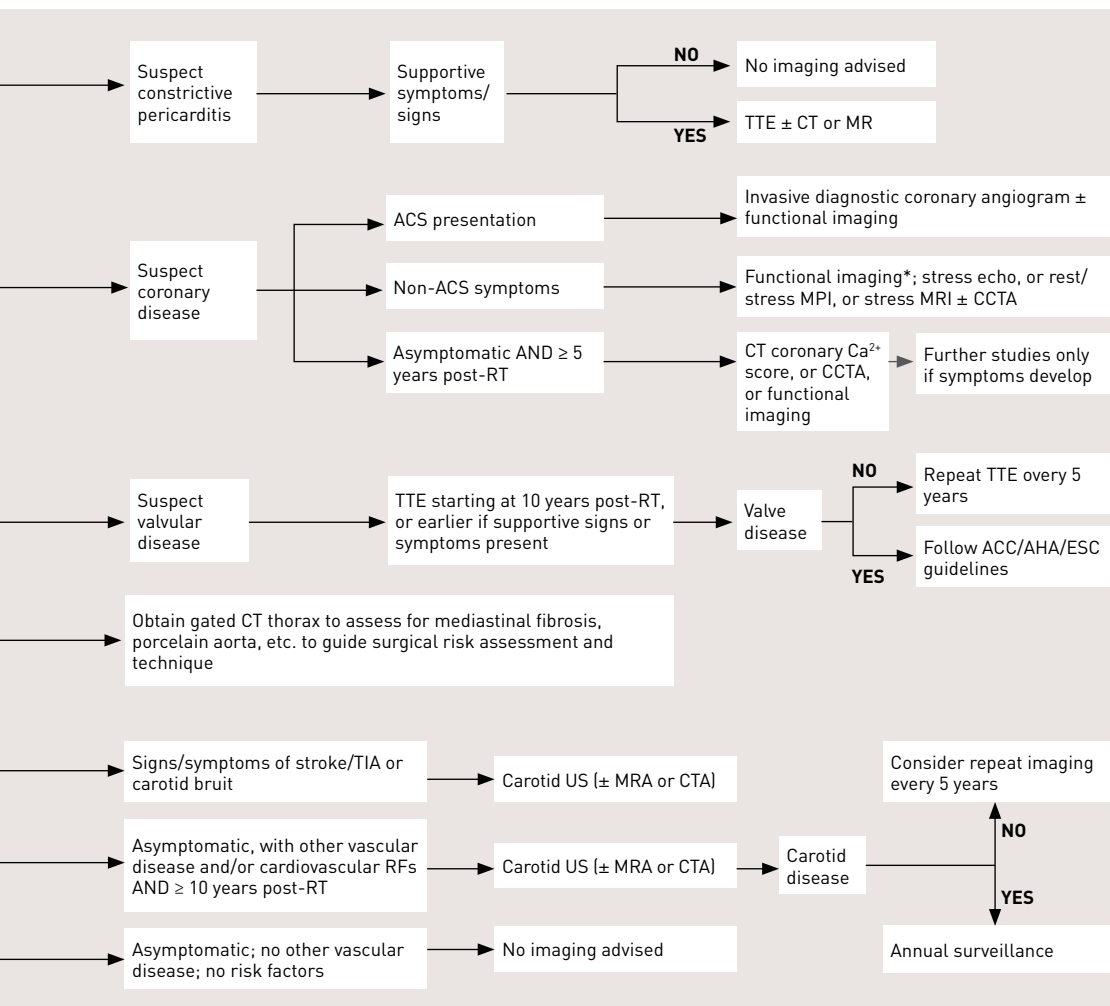


FIGURA 20. Da Groarke et al. Eur Heart J 2014³⁸.

valvolare, sarà ripetuto dopo 5 anni; se invece sarà messa in evidenza una valvulopatia, per la gestione delle stesse, si seguiranno le linee guida ACC/AHA/ESC (American College of Cardiology/ American Heart Association/ European Society of Cardiology).

Nel sospetto di patologia dei tronchi sovraortici, bisognerà discriminare i pazienti in base alla presenza o meno di segni/sintomi di stroke/TIA o soffio carotideo e, in caso affermativo, il paziente sarà sottoposto a Eco Doppler ± RM o TC dei tronchi sovraortici; tale indagine, sarà indicata anche in pazienti asintomatici, che abbiano altre manifestazioni di malattia vascolare oppure che, asintomatici, abbiano fattori di rischio cardiovascolari e siano stati sottoposti da almeno 10 anni a RT. Se viene dimostrata patologia carotidea, è indicata una sorveglianza annuale; di-



versamente, si potrà ripetere l'Eco Doppler TSA dopo 5 anni. In assenza di sintomi, di altre manifestazioni di patologia vascolare e in assenza di fattori di rischio cardiaci, non è indicata alcuna metodica di imaging.

La prevalenza di RIHD non è nota con precisione e probabilmente è sottostimata, in considerazione del fatto che c'è una latenza spesso lunga, tra esposizione e insorgenza di segni e sintomi di patologia cardiaca. Inoltre, è noto che il numero dei sopravvissuti al cancro è aumentato e aumenterà ancora nei prossimi anni.

Tuttavia, le valutazioni sulla patologia cardiaca da RT sono basate sull'esposizione dei pazienti a metodiche radioterapiche e regimi ormai obsoleti. I progressi tecnologici infatti hanno consentito di ridurre i campi e le dosi di irradiazione, senza compromettere l'efficacia antineoplastica.

Infine, sono necessari ampi studi prospettici per convalidare gli algoritmi di valutazione dei pazienti sottoposti a RT e definire il ruolo delle varie tecniche di imaging nella fase di screening. Inoltre, resta da confermare l'appropriato timing e la frequenza del monitoraggio dei pazienti asintomatici sopravvissuti al cancro, al fine di individuare precocemente le complicanze connesse al trattamento radioterapico.

Bibliografia

- Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. ASCO Cancer Survivorship Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007; 25:3991-4008.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125:e2-e220.
- Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7:564-75.
- Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance; American Society of Nuclear Cardiology; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Society of Cardiovascular Computed Tomography. 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. *Eur Heart J - Cardiovascular Imaging* 2013; 14, 721-740.
- Glanzman C, Kaufmann P, Jenni R, Hess OM, Huguenin P. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1998; 46: 51-62.
- Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, et al. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Slitt Dtsch Arztebl Int*. 2014 Mar 7; 111(10):161-8.
- Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005; 23:2900-2.
- Meyer R, Gospodarowicz M, Connors J, et al. NCIC Clinical Trials Group, Eastern Cooperative Oncology Group. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 366:399-408.
- Heidenreich P, Kapoor J. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart* 2009; 95:252-8.
- Archambeau JO, Ines A, Fajardo LF, et al. Response of swine skin microvasculature to acute single exposures of X rays: quantification of endothelial changes. *Radiat Res*. 1984; 98:37-51.
- Cohn KE, Stewart JR, Fajardo LF, Hancock EW. Heart disease following radiation. *Medicine*. 1967; 46:281-98.
- Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31:1205-1.
- Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:656-65.
- Schultz-Hector S. Radiation-induced heart disease: review of experimental data on dose response and pathogenesis. *Int J Radiat Biol*. 1992; 61:149-60.
- Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: Is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67:10-8.
- Lauk S, Kizsel Z, Buschmann J, Trott KR. Radiation-induced heart disease in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985; 11:801-8.
- Aleman B, Specht L, Chen MH, Heart, Coronary Arteries, Aorta and Great Vessels, Arteries and Veins, Microcirculation, in ALERT • Adverse Late Effects of Cancer Treatment - Volume 2: Normal Tissue Specific Sites and, vol. 2, 2 vols., Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2014, pp. 287-323.
- Chappuis MA, Kaeser P, Enrico JF, Mirimanoff RO. Pericarditis and other cardiac disorders, late consequences of radiotherapy. *Rev Med Suisse Romande*. 1996; 116:429-39.
- Carmel RJ, Kaplan HS. Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication, and complications. *Cancer*. 1976; 37:2813-25.
- Cosset JM, Henry-Amar M, Girinsky T, et al. Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin's disease. The role of fraction size. *Acta Oncol*. 1988; 27:123-9.
- Girinsky T, Cosset JM. Pulmonary and cardiac late effects of ionizing radiations alone or combined with chemotherapy. *Cancer Radiother*. 1997; 1:735-43.
- Fajardo LF, Stewart JR, Cohn KE. Morphology of radiation-induced heart disease. *Arch Pathol*. 1968; 86:512-9.
- Ferrari E, Lagrange JL, Taillan B, Baudouy M, Morand P. Cardiac complications of radiotherapy. *Ann Med Interne* 1993; 144:23-7.
- Anversa P, Leri A, Rota M, et al. Concise review: stem cells, myocardial regeneration, and methodological artifacts. *Stem Cells*. 2007; 25:589-601.
- Caplice NM, Doyle B. Vascular progenitor cells: origin and mechanisms of mobilization, differentiation, integration, and vasculogenesis. *Stem Cells Dev*. 2005 Apr; 14(2):122-39.

26. Brosius FC 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med.* 1981; 70:519-30.
27. Catane R, Schwade JG, Turrisi AT 3rd, Webber BL, Muggia FM. Pulmonary toxicity after radiation and bleomycin: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979; 5:1513-8.
28. Fajardo LF, Stewart JR. Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis. *Lab Invest.* 1973; 29:244-57.
29. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol.* 1996; 27:766-73.
30. Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer.* 2005; 44:600-6.
31. Corn BW, Trock BJ, Goodman RL. Irradiation-related ischemic heart disease. *J Clin Oncol.* 1990; 8:741-50.
32. Vos J, Aarnoudse MW, Dijk F, Lamberts HB. On the cellular origin and development of atheromatous plaques. A light and electron microscopic study of combined X-ray and hypercholesterolemia-induced atheromatosis in the carotid artery of the rabbit. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1983; 43:1-16.
33. Tribble DL, Barcellos-Hoff MH, Chu BM, Gong EL. Ionizing radiation accelerates aortic lesion formation in fat-fed mice via SOD-inhibitable processes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:1387-92.
34. Stewart FA, Heeneman S, Te Poele J, et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *Am J Pathol.* 2006; 168:649-58.
35. Pakala R, Leborgne L, Cheneau E, et al. Radiation-induced atherosclerotic plaque progression in a hypercholesterolemic rabbit: a prospective vulnerable plaque model? *Cardiovasc Radiat Med.* 2003; 4:146-51.
36. Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res.* 2010 Dec; 174(6):865-9.
37. Cohn KE, Stewart JR, Fajardo LF, et al. Heart disease following radiation. *Medicine* 1967; 46:281-298.
38. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, et al. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014; 35:612-23.
39. Di Matteo J, Vacheron A, Heulin A, et al. Cardiac complications of thoracic radiotherapy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1978; 71:447-452.
40. Barbetakis N, Xenikakis T, Paliouras D, et al. Pericardiectomy for radiation-induced constrictive pericarditis. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51:214-218.
41. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation* 1999; 100:1380-1386.
42. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Br Med J* 2009; 339:b4606.
43. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA.* 1993; 270:1949-55.
44. Lipshultz SE, Sallan SE. Cardiovascular abnormalities in long-term survivors of childhood malignancy. *J Clin Oncol* 1993; 11:1199-203.
45. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:987-998.
46. Gutt R, Correa CR, Hwang WT, et al. Cardiac morbidity and mortality after breast conservation treatment in patients with early-stage breast cancer and preexisting cardiac disease. *Clin Breast Cancer.* 2008; 8:443-8.
47. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25:3031-7.
48. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, et al. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69:1484-95.
49. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:380-386.
50. Van Leeuwen-Segarceanu EM, Bos WJ, Dorresteijn LD, et al. Screening Hodgkin lymphoma survivors for radiotherapy induced cardiovascular disease. *Cancer Treat Rev* 2011; 37:391-403.
51. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003; 290:2831-2837.
52. Veeragandham RS, Goldin MD. Surgical management of radiation-induced heart disease. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1014-1019.
53. Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R, et al. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1998; 46:51-62.
54. Jahangiri M, Edmondson SJ, Rees GM. Surgery for radiation-induced valvular disease. *J Heart Valve Dis* 1995; 4:288-290.
55. Lipshultz SE, Adams MJ. Cardiotoxicity after childhood cancer: beginning with the end in mind. *J Clin Oncol* 2010; 28:1276-1281.
56. Velensek V, Mazic U, Krzisinik C, et al. Cardiac damage after treatment of childhood cancer: a long-term follow-up. *BMC Cancer* 2008; 8:141.
57. Ebagosti A, Gueunoun M, Favre R, et al. Atrioventricular block, a complication of radiotherapy of the mediastinum. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1989; 82:935-9.
58. Orzan F, Brusca A, Gaita F, et al. Associated cardiac lesions in patients with radiation-induced complete heart block. *Int J Cardiol.* 1993; 39:151-6
59. Lindahl J, Strender LE, Larsson LE, et al. Electrocardiographic changes after radiation therapy for carcinoma of the breast. Incidence and functional significance. *Acta Radiol Oncol.* 1983; 22:433-40.
60. Van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al. High risk

- of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2012; 30:1429-37.
61. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, et al. European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9:438-48.
 62. Senior R, Becher H, Monaghan M, et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:194-212.
 63. Erven K, Jurcut R, Weltens C, et al. Acute radiation effects on cardiac function detected by strain rate imaging in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:1444-1451.
 64. Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth O. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 49:207-14.
 65. Lam WW, Leung SF, So NM, et al. Incidence of carotid stenosis in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy. *Cancer* 2001; 92: 2357-2363.
 66. Dorresteijn LD, Kappelle AC, Scholz NM, et al. Increased carotid wall thickening after radiotherapy on the neck. *Eur J Cancer* 2005; 41:1026-1030.
 67. Bilora F, Pietrogrande F, Petrobelli F, et al. Is radiation a risk factor for atherosclerosis? An echocolor Doppler study of Hodgkin and non-Hodgkin patients. *Tumori* 2006; 92:295-298.
 68. Meeske KA, Siegel SE, Gilsanz V et al. Premature carotid artery disease in pediatric cancer survivors treated with neck irradiation. *Pediatr Blood* 2009; 53:615-321.
 69. Shariat M, Alias NA, Biswal BM. Radiation effects on the intima-media thickness of the common carotid artery in post-radiotherapy patients with head and neck malignancy. *Postgrad Med J* 2008; 84:609-612.
 70. Francone M, Carbone I, Agati L, et al. Utility of T2-weighted short-tau inversion recovery (STIR) sequences in cardiac-MRI: an overview of clinical applications in ischaemic and non-ischaemic heart disease. *Radiol Med* 2011; 116:32-46.
 71. Simonetti O, Kim R, Fieno D, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001; 218:215-23.
 72. Mahrholdt H, Wagner A, Judd R, et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26:1461-74.
 73. Barkhausen J, Ruehm S, Goyen M, et al. MR evaluation of ventricular function: true fast imaging with steady-state precession versus fast low-angle shot cine MR imaging: feasibility study. *Radiology* 2001; 219:264-9.
 74. Von Ballmoos M, Haring B, Juillera P, et al. Meta-analysis: diagnostic performance of low-radiation-dose coronary computed tomography angiography. *Ann Intern Med* 2011; 154:413-20.
 75. Steidley KD, Steidley DE. Pacemaker /ICD Irradiation Policies in Radiation Oncology. Available at <http://irpa11.irpa.net/pdfs/4e26.pdf>. Accessed December 20, 2007.
 76. Mouton J, Haug R, Bridier A, et al. Influence of high-energy photon beam irradiation on pacemaker operation. *Phys Med Bio.* 2002; 47:2879-2893.
 77. Boston Scientific: Therapeutic Radiation and Implantable Pacemakers and Defibrillators 2008.
 78. Medtronic USA Inc.: Standard Letter, THERAPEUTIC RADIATION, Rev. E22-12-0008.
 79. St.Jude Medical: Effects of Therapeutic Radiation on St. Jude Medical Implantable Cardiac Rhythm Devices, Technical Services Rev 11/08; 2008.
 80. Hurkmans CW, Scheepers E, Springorum BG, et al. Influence of radiotherapy on the latest generation of implantable cardioverter-defibrillators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 63:282-289.
 81. Hashii H, Hashimoto T, Okawa A, et al. Comparison of the effects of high-energy photon beam irradiation (10 and 18 MV) on 2 types of implantable cardioverter-defibrillators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Mar 1; 85(3):840-5.
 82. Zaremba T, Jakobsen AR, Thøgersen AM, et al. The effect of radiotherapy beam energy on modern cardiac devices: an in vitro study *Europace.* 2014; 16:612-6.
 83. Soejima T, Yoden E, Nishimura Y, et al. Radiation therapy in patients with implanted cardiac pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a prospective survey in Japan. *J Radiat Res* 2011; 52:516-21.
 84. Elders J, Kunze-Busch M, Jan Smeenk R, et al. High incidence of implantable cardioverter defibrillator malfunctions during radiation therapy: neutrons as a probable cause of soft errors. *Europace.* 2013; 15:60-5.
 85. Gomez DR, Poenisch F, Pinnix CC, et al. Malfunctions of implantable cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence and predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 87:570-5.
 86. Makkar A, Prisciandaro J, Agarwal S, et al. Effect of radiation therapy on permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator function. *Heart Rhythm.* 2012; 9:1964-8.
 87. Marbach J. R. "Recommended precautions in the management of radiation oncology patients with implanted pacemakers," *ASTRO Newsletter*, vol. 8, pp. 7-8, 1989.
 88. Solan AN, Solan MJ, Bednarz G, et al. Treatment of patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59:897-904.
 89. Hurkmans CW, Kneegens JL, Oei BS, et al. Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (INPRO). Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: a new comprehensive practical guideline in The Netherlands. *Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (INPRO). Radiat Oncol.* 2012; 7:198.
 90. Sundar S, Symonds RP, Deehan C. Radiotherapy to patients with artificial cardiac pacemakers. *Cancer Treat Rev.* 2005, 31:474-486.

B. Radioterapia e cuore: il punto di vista del radio-oncologo

Carmelo Tuscano¹, Carmela Coppola², Giovanna Piscopo², Carlo Maurea², Francesca Galletta², Elvio G. Russi³, Nicola Maurea²

Introduzione

Si stima che il numero dei sopravvissuti al cancro negli USA, aggiornato al gennaio 2014, sia di 14.483.830¹; questo numero è destinato ad aumentare, arrivando a 18.000.000 entro il 2022.

In Italia, circa 2.900.000 pazienti vivono dopo una diagnosi di tumore (dati AIOM-AIRTUM 2014), ma il numero è sicuramente sottostimato.

Dei sopravvissuti al cancro, il 33% morirà per patologie cardiache, a fronte del 51% che morirà per cancro. Molti di questi pazienti sono stati sottoposti a radioterapia (RT)².

La RT, insieme ai nuovi agenti antineoplastici, ha contribuito a rivoluzionare la prognosi del cancro. L'irradiazione successiva alla chirurgia conservativa nel cancro mammario, determina una riduzione del 50% di della ripresa di malattia e del 17% di morte. Tuttavia, al trattamento radioterapico sono associati effetti cardiotossici che possono compromettere il successo della terapia oncologica.

Numerosi trial clinici e studi epidemiologici indicano l'impatto negativo, in termini di qualità e durata della vita, della malattia cardiaca indotta da radiazioni (RIHD), nei sopravvissuti al cancro^{3,4}. La RIHD può avere una modalità di insorgenza acuta oppure, più frequentemente, rendersi manifesta clinicamente dopo anni dalla fine del trattamento radioterapico.

Nei pazienti irradiati, la patologia cardiovascolare è la prima causa di morte non correlata al tumore. Attualmente, il cuore è considerato uno degli organi più critici per l'individuazione della dose limitante in RT.

La popolazione generale è esposta alle radiazioni di fondo ubiquitarie. Nel paziente oncologico, a esse, si aggiungono le radiazioni "da esposizione medica"⁵, di cui fa parte la RT.

La RT consiste nell'utilizzo di radiazioni ad alta energia con finalità curative, profilattiche o palliative.

Le modalità più diffuse di applicazione sono:

- RT a fasci esterni (detta transcutanea)
- Brachiterapia
- RT intraoperatoria (IORT)
- RT metabolica
- RT stereotassica corporea (SBRT).

Le neoplasie più comunemente trattate con radiazioni al torace e, di conseguenza, associate all'insorgenza di RIHD⁴, comprendono il cancro della mammella, il linfoma e il cancro del polmone. Infatti, alte dosi di irradiazione al torace trovano tipicamente indicazione nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario (dopo chirurgia radicale o conservativa),

1. U.O.C. Radioterapia Oncologica – A.O. "Bianchi Melacrino Morelli" di Reggio Calabria

2. S.C. di Cardiologia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Fondazione Giovanni Pascale – IRCCS di Napoli

3. UOC Radioterapia – Ospedale S. Croce e Carle di Cuneo

nel trattamento in adiuvante o esclusivo del carcinoma polmonare e del carcinoma esofageo e nel trattamento sistemico del linfoma.

Per quanto riguarda la neoplasia mammaria, il rischio di cardiotossicità è più elevato quando la malattia interessa la mammella sinistra, a causa di un aumento dell'esposizione del cuore all'irradiazione⁶ che aumenta il rischio di RIHD⁴.

L'alto tasso di sopravvivenza soprattutto nei pazienti trattati per linfoma di Hodgkin (HL) e per cancro mammario, rendono inaccettabile la morbilità e la mortalità per cause cardiache post-irradiazione.

La malattia cardiaca indotta da radiazioni è un importante argomento di ricerca al giorno d'oggi e i recenti miglioramenti delle tecniche di irradiazione hanno significativamente ridotto l'irradiazione a livello cardiaco. Tecniche quali la RT a intensità modulata (IMRT), guidata dalle immagini (IGRT) e dal gating-respiratorio hanno l'obiettivo di ridurre i campi e le dosi di RT verso tutti gli organi a rischio, incluso il cuore, senza sacrificare gli effetti positivi sulla prognosi oncologica a distanza. Per questo motivo, la RIHD dovrebbe ridursi drasticamente in futuro anche se, data la lunga latenza di questi eventi, l'entità del rischio residuale è ancora incerta.

Indicazioni, dosi e nuove tecnologie nel trattamento del carcinoma mammario, dei linfomi, del carcinoma polmonare e dei carcinomi testa/collo

Dose/Volume

Il rischio di eventi cardiaci è probabilmente legato sia al dosaggio di RT che al volume del ventricolo sinistro irradiato all'interno del campo di trattamento. Per quanto riguarda il volume, per esempio, Evans et al⁷ hanno notato, in una coorte di pazienti trattate per cancro della mammella, che il volume del ventricolo sinistro esposto è il più significativo predittore di difetti di perfusione valutati con la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT). Analogamente, Hancock et al.⁸ hanno mostrato in pazienti con linfoma di Hodgkin che il rischio relativo di morte per cause cardiache (diversi da IMA) è diminuito dal 5,3 all'1,4 con la diminuzione del volume cardiaco irradiato.

Anche la dose è molto importante. Uno studio condotto in una popolazione di adolescenti e bambini trattati per linfoma di Hodgkin, ha mostrato un maggiore rischio di malattia cardiaca per coloro che hanno ricevuto una dose > 42 Gy⁹. Un altro studio¹⁰ condotto in pazienti adulti con linfoma di Hodgkin ha dimostrato che dosi > 30 Gy sono responsabili di un rischio relativo di 3,5 (IC 95% 2,7-4,3) per morte cardiaca, con rischio non elevato nei pazienti trattati con una dose ≤ 30 Gy. Più recentemente Cutter et al¹¹ hanno sottolineato invece che la probabilità di sviluppare insufficienza valvolare dopo irradiazione mediastinica per linfoma di Hodgkin è fortemente correlata alla dose ricevuta. Dopo un follow-up medio di quasi 19 anni, il rischio di danno è stato solo dell'1,4% per le valvole che hanno ricevuto una dose ≤ 30 Gy e dell'11,8% per quelle che hanno ricevuto > 40 Gy (p < 0,001).

Wei et al¹² hanno indicato un parametro predittivo di pericardite in una

popolazione di pazienti trattati per cancro esofageo: una dose pericardica media > 26 Gy o una dose di 30 Gy irradiata a più del 46% del tessuto pericardico (V30 > 46%) determina un aumento del rischio di versamento pericardico rispetto ai pazienti che hanno ricevuto una dose al di sotto di questi cut-off (73% vs 13%, $p = 0,001$). La Tabella 1 riassume i valori limite di dose/volume suggeriti secondo i dati della letteratura. Purtroppo, non vi sono indicazioni per quanto riguarda la prevenzione dei difetti di perfusione.

Al giorno d'oggi il volume irradiato del ventricolo sinistro è il più importante predittore dei difetti di perfusione. Ulteriori studi sono necessari per affrontare meglio non solo le problematiche dose/volume di tutto il cuore, ma anche di tutte le sue strutture.

Definizione dei contorni cardiaci

Molti studi hanno trovato correlazioni statisticamente significative tra le dosi di radiazioni ricevute dal cuore e lo sviluppo di malattie cardiache a lungo termine. Tuttavia, il rapporto specifico tra le dosi alle quali sono sottoposte le strutture cardiache e gli eventi cardiaci non sono stati ben definiti¹³ nella comunità radio-oncologica principalmente per le notevoli variazioni nelle strutture di delineazione. Infatti, tutti i sistemi di elaborazione di calcolo della dose (TPS) per la RT, richiedono la definizione di un contorno 3D di ogni struttura sulla tomografia computerizzata (TC) di si-

Authors	Diagnosis	Patients	OAR	Predictive Parameters	Outcome
Wei ^[12]	Esophagus	101	Pericardium	D mean Pericardium < 26 Gy V30 < 46 Gy	Pericardial effusion 13% vs 73% (p 0.001)
Hancock ^[8]	Hodgkin	2232	Heart	D mediastinum < 30 Gy	Cardiac mortality relative risk = not increased vs 3.5 fold increase
Gagliardi ^[62]	Hodgkin	-	Heart	D whole heart < 15 Gy	No evidence Rationale: to reduce heart toxicity in all the patients that receive combined chemo-radiotherapy that could potentially increase the risk compared to historical datasets (most patients treated with RT alone)
Cutter ^[11]	Hodgkin	1852	Valves	D mean valve ≤ 30 Gy	Valvular impairment = 1.4% at 19 years vs 11.8% for those receiving > 40 Gy (p < 0.001)
Gagliardi ^[31]	Breast	809	Heart	V25 < 10 %	Cardiac mortality < 1% at 15 years

TABELLA 1. Raccomandazioni limite di dose/volume.

mulazione per stimare la dose che sarà ricevuta durante il trattamento, ma purtroppo la maggior parte degli studi di popolazione sono precedenti all'introduzione dei sistemi di pianificazione 3D e non sono in grado di riportare la potenziale correlazione dose-volume per ogni struttura del cuore. In RT oncologica questo è il concetto di "vincolo di dose", che rappresenta il metodo usato per ridurre al minimo gli effetti negativi delle radiazioni ionizzanti sugli organi a rischio, individuando dei limiti per le dosi che possono causare eventi avversi.

Più di recente, sono state pubblicate alcune raccomandazioni sulla definizione accurata della TC delle sottostrutture cardiache, inclusi i vasi, le camere e le valvole¹⁴⁻¹⁶. Feng et al.¹⁴ hanno sviluppato un atlante della cardio-TC che è stato disegnato congiuntamente da un cardiologo, un radiologo cardiovascolare e un radioterapista, e che indica i gold standard dei contorni delle subunità cardiache e delle sottostrutture per qualsiasi tipo di trattamento radioterapico che potrebbe fornire radiazioni a una porzione del cuore (Figura 1).

Dal momento che molti dipartimenti di RT oncologica non utilizzano mezzi di contrasto per via endovenosa per la simulazione della TC, un problema rilevante è rappresentato dalla corretta definizione delle strutture cardiache nella TC basale. Feng et al.¹⁴ hanno notato che il contrasto per via endovenosa non migliora l'accuratezza del contorno o della segnalazione della dose se si utilizza una moderna TC e se le immagini sono di

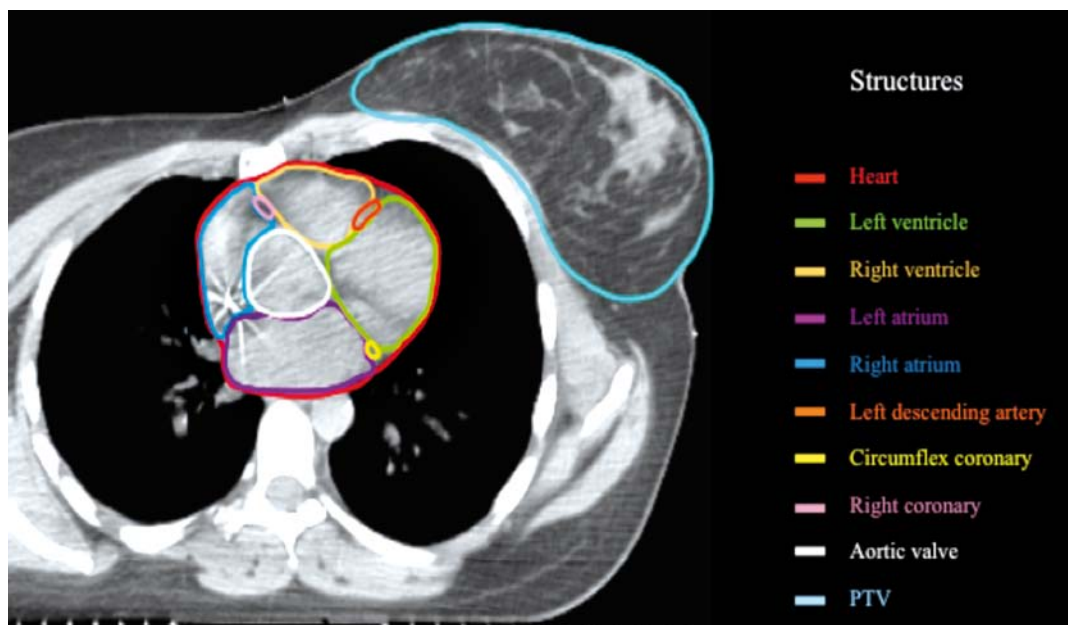


FIGURA 1. Contorni delle strutture cardiache in una paziente affetta da cancro della mammella sinistra (il PTV, Planning Target Volume, è indicato da una linea continua blu sulla mammella sinistra).

buona qualità. Inoltre, la recente implementazione tecnologica ha portato all'introduzione in ambito clinico di software che permettono immagini di fusione tra le scansioni acquisite a diversi tempi e in diverse posizioni grazie a ricostruzioni deformabili (Figura 2). Per questo motivo, contorni più accurati delle subunità cardiache sono realizzabili con una fusione tra simulazione TC e TC con mezzo di contrasto acquisite prima della RT o durante la stadiazione della malattia.

Tossicità cardiaca legata al trattamento

Come già visto, la RIHD è riscontrata in pazienti trattati con RT per i tumori localizzati nel torace e in particolare per i tumori della mammella, per i linfomi, per il cancro dell'esofago e per i tumori polmonari. Le diverse dosi di trattamento, i campi e le tecniche adottate per questi tumori rendono difficile affrontare questo argomento.

NEOPLASIA DELLA MAMMELLA

Dopo un intervento chirurgico conservativo, la RT su parenchima residuo è diventato il trattamento standard sulla base dei risultati di diversi studi clinici randomizzati, che hanno dimostrato risultati equivalenti per la sopravvivenza globale e per la sopravvivenza libera da malattia, rispetto alla mastectomia^{17,18}. Una recente meta-analisi ha mostrato che dopo la chirurgia conservativa, la RT riduce il tasso di recidiva e il tasso di mortalità di

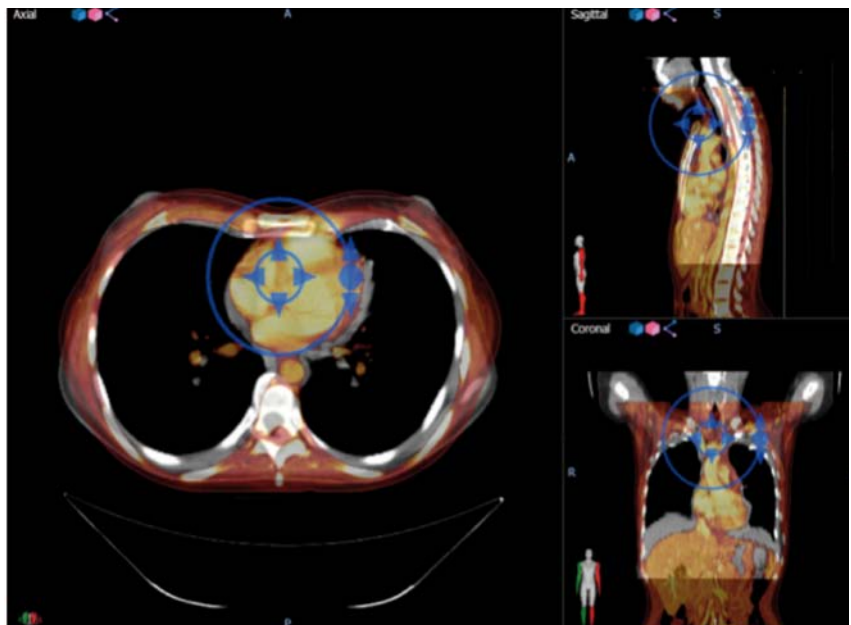


FIGURA 2. Fusione delle immagini tra la simulazione TC (colore grigio) e la TC pre-radioterapia con mezzi di contrasto (colore arancione) per ottenere una buona sovrapposizione delle strutture cardiache (eseguito con Velocity™ software).

Per gentile concessione del Dr. Mario Levis, Radioterapia – Università degli Studi di Torino (Direttore Prof. Umberto Ricardi)

circa un sesto¹⁹. Nella pratica clinica attuale il modello di frazionamento più diffuso è quello di 50 Gy per l'intera mammella in 25 frazioni giornaliere 5 volte alla settimana. L'aggiunta di un supplemento di dose (boost di 10-16 Gy)²⁰ riduce il rischio di ricaduta locale (incidenza cumulativa di ricaduta locale a 10 anni di 10,2% vs 6,2%; HR = 0,59; p < 0,0001) senza generalmente aggiungere tossicità al trattamento e con modesto impatto sul risultato estetico. Negli ultimi anni il rinnovato interesse per l'ipofrazionamento e l'uso delle tecnologie di rilascio più precise hanno condotto alla organizzazione di molti studi²¹⁻²⁴ che hanno evidenziato risultati sovrapponibili (Tabella 2) tra ipofrazionamento e tipo di frazionamento standard in termini di controllo della malattia, di sopravvivenza globale e di compliance. A causa inoltre della riduzione della durata del trattamento sono oggi una valida alternativa e approvati da numerose linee guida internazionali²⁵⁻²⁸.

Limiti di dose al cuore

La RT per il cancro della mammella può aumentare il rischio di RIHD, e particolarmente di cardiopatia ischemica, a causa dell'irradiazione accidentale del cuore. Molti sforzi nell'ambito della ricerca clinica sono stati fatti negli ultimi anni per quantificare questo rischio in funzione del volume del cuore irradiato con una dose specifica^{7,29,30}, tuttavia l'ampiezza del rischio dopo una data dose al cuore è ancora altamente dibattuto.

Gagliardi et al.³¹ hanno cercato di individuare i principali predittori

Study	Patients (N°)	Inclusion Criteria	Total Dose (Gy)/ fractions	Local Recurrence (%)		Survival (%)	
				5 years/10 years	5 years/10 years	5 years/10 years	5 years/10 years
OCOG [21]	1234	Breast conserving surgery T1, T2, N0, M0 Negative surgical margin	50 Gy/25 fr	3.2%/6.7%	91.7%/84.4%		
			42.5 Gy/16 fr	2.8%/6.2%	92.3%/84.6%		
RMH/GOC [22]	1410	Breast conserving surgery T1-3,N0,M0 Complete resection	50 Gy/25 fr	7.9%/12.1%			
			42.9 Gy /13 fr	7.1%/9.6%			
			39 Gy /13 fr	9.1%/14.8%			
START A [23]	2236	T1-3,N0-1,M0 Clear tumor margin > 1 mm	50 Gy/25 fr	4.0%/7.4%	89.5%/80.2%		
			41.6 Gy /13 fr	3.8%/6.3%	89.3%/81.6%		
			39 Gy /13 fr	5.1%/8.8%	90.1%/79.7%		
START B [24]	2215	T1-3,N0-1 Clear tumor margin > 1 mm	50 Gy/25 fr	3.5%/5.5%	89.1%/80.8%		
			40 Gy /15 fr	2.3%/4.3%	92.1%/84.1%		

TABELLA 2. Studi randomizzati che valutano l'ipofrazionamento nel cancro della mammella.

clinici della dose-volume per la malattia cardiaca indotta da radiazioni in acuto e tardiva in un modello di popolazione di più di 800 donne. Hanno suggerito di adottare il vincolo di dose di V25 Gy < 10%, che prevede una probabilità < 1% di mortalità cardiaca ~15 anni dopo RT.

Moderne tecniche di radioterapia e potenziale miglioramento per salvaguardare il cuore

Le moderne tecnologie sono di fondamentale importanza per ridurre le radiazioni ionizzanti al cuore. Dopo l'introduzione nella pratica clinica della pianificazione del trattamento basata su imaging 3D (definizione del contorno del volume critico mediante TC) è stato possibile correlare quantitativamente dosi e volumi per permettere di eseguire la RT in maniera più sicura. La continua implementazione tecnologica e il miglioramento della RT hanno condotto a un aumento della precisione del trattamento poiché è meno colpito l'organo a rischio e vi è una irradiazione più accurata dei bersagli. A questo proposito l'IMRT può rappresentare uno strumento importante per ridurre le dosi al cuore durante la RT per il trattamento del cancro della mammella perché l'IMRT³² riduce la dose massima per il ventricolo sinistro del 30,9% (49,14 Gy vs. 33,97 Gy) rispetto alle donne in 3D-CRT (3D conformal radiation therapy) irradiate sulla mammella sinistra; riduce il volume cardiaco medio esposto a > 30 Gy da 45 cm³ a 5,84 cm³; riduce la dose media al ventricolo sinistro del 10,7% (10,86 Gy vs. 9,7 Gy) (Figura 3).

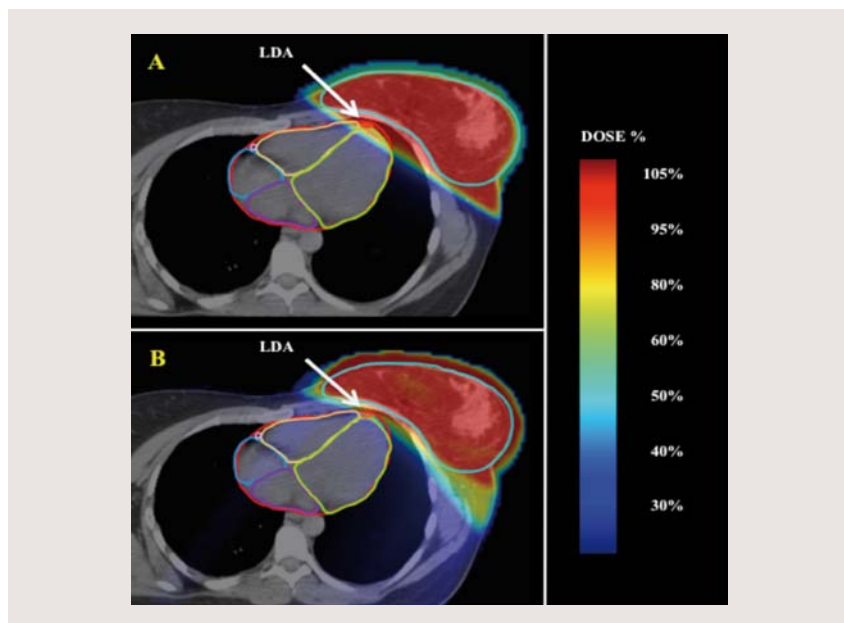


FIGURA 3. Confronto della distribuzione di dose per l'arteria discendente anteriore sinistra tra la 3D-CRT che fornisce la dose del 100% e l'IMRT che riduce la dose all'arteria di circa il 50% (Paziente con carcinoma della mammella trattata presso l'Università di Torino).

Per gentile concessione del Dr. Mario Levis, Radioterapia – Università degli Studi di Torino (Direttore Prof. Umberto Ricardi)

L'impatto del ciclo respiratorio sull'esposizione cardiaca durante RT per cancro della mammella è stato documentato più di due decenni fa e vari studi hanno dimostrato che durante l'inspirazione i volumi cardiaci esposti alle radiazioni sono ridotti, poiché il cuore normalmente si allontana dalla parete toracica³³. È ovvio che i dispositivi in grado di sincronizzare il ciclo respiratorio rispetto al fascio di radiazioni possono ridurre la dose ai tessuti cardiaci normali e in uno studio che ha arruolato 319 pazienti sono stati confermati questi risultati, con riduzione di irradiazione cardiaca a V20 Gy e V40 Gy insieme a una riduzione della dose cardiaca media³⁴.

La RT della mammella è andata migliorando costantemente negli ultimi decenni in termini di unità di trattamento (*orthovoltage* e *cobalt-60 beams* sono state sostituite da unità megavoltage, MV) e campi di trattamento (ridotti rispetto agli anni 70-80 quando però veniva irradiata la catena mammaria interna e la parete toracica). Questo progresso si è tradotto negli ultimi decenni in una consistente riduzione della dose media somministrata al cuore (14,9 Gy negli anni settanta vs 10,7 Gy negli anni ottanta vs 3,6 Gy negli anni novanta) e all'arteria discendente anteriore sinistra (22,2 Gy negli anni settanta vs 21,6 Gy negli anni ottanta vs 12 Gy negli anni novanta) per un trattamento RT della mammella sinistra³⁵.

Un recente studio³⁶ ha valutato l'impatto della lateralità del tumore sulla sopravvivenza globale (OS) in un'ampia coorte di pazienti trattate con tecniche moderne, per determinare indirettamente se il trattamento del lato sinistro continua a essere associato a un aumento della mortalità cardiaca. Gli autori hanno identificato 344.831 pazienti in cui il cancro era stato diagnosticato tra il 1998-2006 con un follow-up medio di 6,04 anni (range 0-14,17 anni). Nessuna differenza significativa della OS in relazione al lato di irradiazione è stata osservata quando le analisi erano focalizzate su pazienti con almeno 10 anni di follow-up ($n = 27.725$), sia nelle pazienti trattate con RT solo per la mammella (HR 0,955; $p = 0,368$) sia nelle pazienti trattate con RT per la mammella e per i linfonodi regionali (HR 0,859; $p = 0,155$). Questo studio ha alcune limitazioni, in quanto non ha affrontato direttamente l'impatto del lato del cancro sulla mortalità cardiaca in relazione alla RT e il follow-up medio di 6 anni è troppo breve per offrire risposte definitive. Tuttavia, i risultati appaiono particolarmente importanti poiché si riferiscono a pazienti trattate con tecniche moderne e poiché non vi è differenza in termini di OS tra pazienti trattate a sinistra e a destra suggerendo che la RIHD può essere meno frequente di quanto precedentemente dimostrato.

Negli ultimi anni, i regimi ipofrazionati moderati (2,6 - 3,0 Gy/frazione) sono diventati molto popolari e hanno dimostrato risultati comparabili a quelli con dosi di frazionamento standard, con una migliore compliance delle pazienti, e hanno ridotto gli effetti collaterali acuti²¹⁻²⁴. Un recente aggiornamento a lungo termine (con 10 anni di follow-up medio) del trial START³⁷ ha dimostrato simili tassi di cardiopatia ischemica tra le pazienti trattate con regimi ipofrazionati e standard, rafforzando così il ruolo e la sicurezza delle dosi ipofrazionate in questo contesto. Uno studio recente³⁸

ha esaminato le dosi cardiache per quattro diversi regimi ipofrazionati evidence-based e ha dimostrato che, dopo la correzione della frazione/size per la dose equivalente a 2 Gy/frazione utilizzando il modello quadratico lineare, la maggior parte dei programmi di ipofrazionamento risparmia il cuore se paragonato con quelli normofrazionati.

NEOPLASIA DEL DISTRETTO TESTA-COLLO

La RT è una modalità importante e potenzialmente curativa per i tumori della testa e del collo. La RT produce esiti funzionali migliori rispetto alla chirurgia e, quindi, è sovente preferita per la malattia localizzata. Per le lesioni locoregionali in fase avanzata, la RT è spesso usata in associazione alla chemioterapia; trova indicazione anche in adiuvante, dopo l'intervento chirurgico.

La RT per tumori della testa e del collo può essere somministrata da una fonte di fasci esterni o, più raramente, si può effettuare la brachiterapia. La scelta della tecnica dipende dal sito del tumore e dall'obiettivo della terapia.

La maggior parte dei tumori testa-collo è trattata con RT esterna (EBRT). Fotoni ad alta energia (X-ray) ed elettroni, entrambi prodotti da acceleratori lineari, sono le forme più usate di radiazioni ionizzanti. L'energia del fascio e la scelta di fotoni rispetto agli elettroni dipende dalla sede del tumore e dal suo volume. Gli elettroni sono più comunemente utilizzati per il trattamento di tumori della pelle e di altre neoplasie superficiali.

Protoni e ioni di carbonio sono in fase di sperimentazione.

I fotoni sono generati da un acceleratore lineare, che utilizza onde elettromagnetiche ad alta frequenza per accelerare gli elettroni ad alta energia. Il fascio di elettroni colpisce un bersaglio di tungsteno nella macchina e la collisione produce il fascio di fotoni ad alta energia che viene usato per trattare i tumori profondi. In alternativa, il fascio elettronico stesso può essere usato per trattare tumori superficiali.

I fotoni con energia dell'ordine del megavoltage (MV) presentano importanti effetti *skin sparing*. Con l'aumento di energia, la dose massima tissutale raggiunge una profondità maggiore. Nella regione della testa e del collo, dove i tumori sono più superficiali rispetto ad altri distretti, come al torace o all'addome, sono utilizzati fotoni con basse energie (in genere 4-6 gamma MV). Tutti i fasci di fotoni dell'ordine di megavoltage hanno effetti "skin-sparing". Per trattare lesioni più superficiali, un materiale con densità simile al tessuto (chiamato "bolo") può essere posizionato direttamente sulla superficie della pelle. Sono disponibili vari materiali "bolo" il cui spessore è calcolato secondo la profondità dei bersagli.

Gli elettroni con energie tra 5 e 22 MV sono disponibili sulla maggior parte degli acceleratori lineari. Gli elettroni perdono energia nel loro percorso più rapidamente dei fotoni e possono raggiungere una certa profondità a seconda della loro energia iniziale.

Questa caratteristica può essere sfruttata quando gli obiettivi di trattamento sono superficiali oppure per preservare strutture critiche profonde.

Ad esempio, la terapia con fascio di elettroni può essere usata per trattare la parte posteriore del collo, risparmiando il midollo spinale.

I progressi nelle tecniche di imaging hanno facilitato il trattamento RT fornendo informazioni sulla posizione del tumore e i rapporti con le strutture circostanti.

L'IMRT è preferibile al 3D-CRT, in quanto utilizza l'intensità del fascio di radiazioni non uniformi per massimizzare l'irradiazione del volume bersaglio, minimizzando l'irradiazione del tessuto normale al di fuori del target. L'IMRT ha soppiantato le vecchie tecniche di trattamento per il cancro della testa e del collo nonostante le preoccupazioni teoriche sulla disomogeneità della dose e il tempo supplementare necessario per pianificare il calcolo³⁹.

L'IGRT (Image Guided Radiotherapy) è una tecnica che integra l'IMRT con l'imaging pre-trattamento affinché il tumore sia trattato con precisione. In molti centri oncologici, l'IGRT viene utilizzato di routine per i pazienti con cancro della testa e del collo.

La SBRT ha dato un buon controllo locale in una varietà di tumori. La SBRT è il trattamento più efficace per i tumori più piccoli ed è generalmente ben tollerata a causa del volume di trattamento più piccolo. Il trattamento può essere fornito dalla maggior parte delle macchine moderne con capacità di IGRT; SBRT può essere particolarmente utile per i pazienti con tumori della testa e del collo ricorrenti che hanno avuto una precedente RT⁴⁰. Inoltre la breve durata di trattamento può essere utile nei pazienti con cattiva prognosi. Talvolta viene associato il cetuximab.

La brachiterapia utilizza una sorgente radioattiva posta all'interno o accanto al tumore.

Per i tumori della regione testa-collo, vengono utilizzati gli impianti temporanei, piuttosto che impianti permanenti. La brachiterapia endocavitaria pone la sorgente di radiazione nel lume di strutture cavitari, come la cavità nasofaringea o orale. La brachiterapia può essere utilizzata dopo una RT a fasci esterni o come unico trattamento in una piccola cavità orale o in tumori dell'orofaringe⁴¹⁻⁴³. Anche se la brachiterapia è in grado di fornire alte dosi di radiazioni al bersaglio e risparmiare i tessuti circostanti richiede competenze specifiche.

In alcuni istituti, le macchine per la RT sono disponibili nelle sale operatorie e con questa tecnica si può erogare una dose maggiore di RT durante l'operazione. Il vantaggio della IORT è la capacità di dare il trattamento direttamente al letto chirurgico senza dover irradiare i tessuti normali circostanti. Spesso viene eseguita la chirurgia con IORT, seguita da una dose più bassa di RT a fasci esterni.

Un certo numero di studi osservazionali ha dimostrato un aumentato rischio di eventi cerebro-vascolari per tumori testa-collo e linfomi.

Un'analisi di 4 studi che hanno coinvolto 6.686 pazienti ha confermato questi risultati dimostrando un odds ratio di 9 (95% CI 4,9-16,7; $p < 0,0001$) per eventi cerebrovascolari che fanno seguito a irradiazione del collo a una dose di 30-66 Gy⁴⁴.

I dati in relazione al cancro testa-collo e ai linfomi dimostrano chiara-

mente che una dose più alta di 30 Gy può aumentare il rischio di ictus. Gli effetti di dosi più basse rimangono non chiare. Uno studio di 145 pazienti che hanno ricevuto l'irradiazione del capo per *Tinea capitis* durante l'infanzia hanno dimostrato un aumentato rischio di ictus (9% vs 2%; $p = 0,01$) dopo un'esposizione media di soli 9,3 cGy (range 4,5-49,5 cGy) quando paragonati ai pazienti non irradiati.

L'IMRT ha ridotto notevolmente la dose alle arterie carotidi durante il trattamento per i tumori testa-collo e si può assumere che possa ridurre l'incidenza successiva di ictus.

NEOPLASIA POLMONARE

A causa della prognosi cattiva di molti tumori polmonari, la tossicità potenziale della RT toracica ha ricevuto poca attenzione poiché si è ritenuto che ogni morbilità e mortalità in relazione alla cardiotoxicità fosse non significativa quando comparata a quella causata dal cancro polmonare.

Comunque la tossicità cardiaca indotta da RT resta rilevante considerando le 2 indicazioni: RT post-operatoria dopo resezione chirurgica e trattamento radicale dei tumori inoperabili. Minore tossicità è garantita dalla SBRT che è indicata nel trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) primario e nei tumori metastatici del polmone.

Le tecniche radioterapiche utilizzate sono la 3D-CRT, IMRT, IGRT per le neoplasie localmente avanzate e N+ e la SBRT per lesioni "early".

Nel primo caso è inevitabile che il cuore venga risparmiato dall'irradiazione; solo l'IMRT e IGRT e le tecniche di gating respiratorio sono in grado di controllare il movimento della neoplasia e la sua irradiazione, con il risparmio massimo degli organi critici.

La SBRT è una tecnica di RT non invasiva, che permette di inviare una elevata dose di radiazioni direttamente sul volume tumorale con estrema accuratezza e precisione, provocandone la morte cellulare e riducendo al minimo le radiazioni al tessuto normale adiacente. La vicinanza dei tumori polmonari a strutture toraciche critiche richiede che le alte dosi di RT frazionate, utilizzate in corso di SBRT, siano somministrate in modo accurato e preciso per minimizzare l'esposizione a radiazioni del tessuto normale.

Entrambe le tecniche richiedono l'immobilizzazione del paziente, l'imaging, l'uso di campi di trattamento multipli e la valutazione del movimento degli organi durante il trattamento. Il buon posizionamento del paziente e l'immobilizzazione costante, riproducibile e confortevole, sono fondamentali per garantire la precisione di trattamento.

L'imaging a guida del trattamento riduce al minimo l'incertezza associata con punti di riferimento esterni e permette la localizzazione accurata del tumore in tempo quasi reale. I tumori polmonari sono ben distinti alla TC che fornisce immagini utili il giorno del trattamento.

I tumori polmonari si muovono rispetto ad altre strutture toraciche durante gli atti respiratori. Questo movimento può variare notevolmente a seconda della posizione del tumore e alle caratteristiche del paziente^{45,46}.

Si utilizzano diversi metodi per ridurre o compensare il movimento del tumore⁴⁷⁻⁵³.

- Compressione addominale attraverso un dispositivo a pressione sull'addome per ridurre il moto relativo al diaframma.
- Inspirazione profonda e apnea per arrestare il tumore in una posizione riproducibile all'interno del ciclo respiratorio.
- Gating respiratorio che combina questi approcci per erogare radiazioni durante uno specifico momento del ciclo respiratorio.
- Sistemi di *tracking* permettono l'erogazione della dose solo quando vi è corrispondenza della posizione del target tra la seduta e la sua posizione alla TC di simulazione.

NSCLC

Per i pazienti con funzione polmonare adeguata e senza grave comorbilità medica, la resezione chirurgica rappresenta il trattamento iniziale nello stadio I o II NSCLC, piuttosto che la RT. Il trattamento radioterapico viene considerato nei pazienti con tumori primitivi inferiori a 5 cm, con funzione polmonare compromessa o comorbilità che preclude la resezione chirurgica (consigliata SBRT); nei pazienti con tumori di dimensioni superiori e funzione polmonare compromessa o comorbilità medica che preclude la resezione chirurgica (RT standard con frazionamento).

Ad oggi, non ci sono studi che mettono a confronto SBRT contro RFA in questi pazienti.

Metastasi polmonari

Per i pazienti con un numero limitato di metastasi polmonari che soddisfano i criteri per la resezione, si consiglia l'intervento chirurgico piuttosto che la terapia ablativa con SBRT (Grado 2C). SBRT può essere preferibile nei pazienti con significative comorbilità mediche che non sono quindi candidati per la chirurgia.

LINFOMI

Il trattamento del linfoma di Hodgkin (HL) in passato includeva frequentemente una RT di tutte le stazioni linfonodali sovradiaframmatiche coinvolgenti porzioni di cuore e vari studi hanno dimostrato che, nei pazienti sopravvissuti, questo comportava un aumento significativo dell'incidenza di complicanze cardiovascolari.

Le manifestazioni cliniche della tossicità cardiaca sono la pericardite acuta o cronica, la cardiopatia ischemica/infarto, la cardiomiopatia, l'insufficienza cardiaca, le anomalie valvolari o i difetti di conduzione.

Attualmente il trattamento del linfoma di Hodgkin si è evoluto congiuntamente alla coscienza delle sequele cardiovascolari della terapia, con l'obiettivo di ridurre l'intensità del trattamento senza sacrificare la prognosi a lungo termine.

Negli ultimi 30 anni, ci sono stati notevoli cambiamenti nelle tecniche

di RT utilizzate per il HL, tra i quali la riduzione delle dimensioni del campo, della dose totale e frazionata e l'introduzione di fasci di energia più alta, oltretutto della pesatura del fascio^{54,55}.

In merito al volume da irradiare si utilizzano le seguenti modalità:

- Extended-field radiation (EFRT): il campo di irradiazione include non solo i linfonodi clinicamente coinvolti, ma anche i siti adiacenti clinicamente non coinvolti, per esempio *mantle field* o campo Y rovesciata
- Involved-field radiation (IFRT): il campo di irradiazione è limitato alle regioni clinicamente coinvolte⁵⁶
- Involved-site radiation (ISRT): il campo di irradiazione include i volumi tumorali pre- e post-chemioterapia più un margine di tessuto sano
- Involved-node radiation (INRT): il campo di irradiazione include i volumi linfonodali pre- e post-chemioterapia più un margine molto limitato di tessuto sano da 0,5 a 1 cm⁵⁷⁻⁶⁰.

L'INRT richiede una PET pre-chemioterapia/TC che può essere fusa con l'imaging post-chemioterapia⁶¹.

È stato stimato che il rischio relativo di morte per infarto acuto del miocardio è sceso da 6,3 per i pazienti trattati negli anni '40, '50 e '60 a 1,97 per quelli trattati negli anni '70 e '80. Le nuove tecniche come l'uso della pianificazione del trattamento basato sulla TC tridimensionale, l'IMRT e l'irradiazione dei linfonodi ridurranno ulteriormente i danni al cuore. Non è chiaro, comunque, se queste modifiche di trattamento aboliranno interamente l'aumentato rischio di malattia cardiaca, in relazione al fatto che si continuano a usare le antracicline in modalità di terapia combinata, e vi è incertezza sulla possibilità di individuare una dose-soglia al di sotto della quale non si eleva il rischio di tossicità cardiaca.

Infatti, numerosi studi suggeriscono che potrebbe esserci una tossicità cardiaca addizionale dovuta a antracicline e RT e che la riduzione della dose di radiazioni solitamente usata in regime combinato può non essere sufficiente per abbattere il rischio che è stato evidenziato negli ultimi anni, in conseguenza del trattamento con la sola RT ma a dosi maggiori.

Bibliografia

1. De Santis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jul-Aug; 64(4):252-71.
2. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Sep 2;64(9):938-45.
3. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21:3431-39.
4. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:656-65.
5. Baker JE, Moulder JE, Hopewell JW. Radiation as a risk factor for cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15:1945-56.
6. Darby SC, McGale P, Taylor CW, et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005 Aug; 6(8):557-65.
7. Evans ES, Prosnitz RG, Xiaoli Y et al. Impact of patient-specific factors, irradiated left ventricular volume, and treatment set-up errors on the development of myocardial perfusion defects after radiation therapy for left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(4):1125-1134.

8. Hancock SL, Tucker MA and Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270:1949-1955.
9. Hancock SL, Donaldsson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1993; 11:1208-1215.
10. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G et al. Cardiac complications of thoracic irradiation. *JACC* 2013; 61(23):2319-2328.
11. Cutter DJ, Schaapveld, Darby SC et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(4):dju008.
12. Wei X, Liu HH, Tucker SL, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:707-714.
13. Li XA, Tai A, Arthur DW, et al. Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: a RTOG multi-institutional and multi-observer study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(3):944-951.
14. Feng M, Moran JM, Koelling T, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(1):10-18.
15. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN, et al. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2013; 52:703-710.
16. Ausili Cefaro G, Genovesi D, Perez CA. Delineating organs at risk in radiation therapy. Springer 2013; pages 110-116.
17. The National Institutes of Health Consensus Development Conference: Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Bethesda, Maryland, USA. 2000. Proceedings. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001; (30):1-152.
18. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12:997-1003.
19. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378:1707-16.
20. Ma AMT, Barone J, Wallis AE, et al. Noncompliance with adjuvant radiation, chemotherapy, or hormonal therapy in breast cancer patients. *Am J Surg.* 2008; 196:500-4.
21. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362:513-520.
22. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:467-471.
23. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK standardization of breast radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:331-341.
24. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK standardization of breast radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371:1098-1107.
25. Gradishar WJ, Anderson BO, Balssanian R, et al. Breast cancer version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13:448-475.
26. Burstain H, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014; 32:2255-69.
27. National collaborating centre for cancer, early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. United Kingdom: Tj International Ltd;2009
28. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24:vi7-23.
29. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer *J Clin Oncol* 2012; 30:380-386.
30. Taylor CW, McGale P, Povall JM et al. Estimating cardiac exposure from breast cancer radiotherapy in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 73:1061-1068.
31. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A et al. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer – application of the relative seriality model. *Br J Radiol* 1996; 69:839-846.
32. Lohr F, El-Haddad M, Dobler B, et al. Potential effect of robust and simple IMRT approach for left-sided breast cancer on cardiac mortality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74:73-80.
33. Shah C, Badiyan S, Berry S, et al. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2014; 112:9-16.
34. Nissen HD, Appelt AL. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2013; 106:28-32.
35. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, et al. Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s. *Radiother Oncol.* 2009; 90:127-135.
36. Rutter CE, Chaggar AB, Evans SB. Breast cancer laterality does not influence survival in a large modern cohort: implications for radiation-related cardiac mortality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90:329-34.
37. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK standardization of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14:1086-1094.
38. Appelt AL, Vogelius IR, Bentzen SM. Modern hypofractionation schedules for tangential whole breast irradiation decrease the fraction size-corrected dose to the heart. *Clin Oncol* 2013; 25:147-152.
39. Lee N, Puri DR, Blanco AI, et al. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update. *Head Neck* 2007; 29:387.

40. Vargo JA, Heron DE, Ferris RL, et al. Examining tumor control and toxicity after stereotactic body radiotherapy in locally recurrent previously irradiated head and neck cancers: implications of treatment duration and tumor volume. *Head Neck* 2014; 36:1349.
41. Wang CC. Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. *Am J Clin Oncol* 1991; 14:5.
42. Mazon JJ, Belkacemi Y, Simon JM, et al. Place of Iridium 192 implantation in definitive irradiation of faucial arch squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:251.
43. Nag S, Cano ER, Demanes DJ, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:1190.
44. Scott AS, Parr LA, Johnstone PA. Risk of cerebrovascular events after neck and supraclavicular radiotherapy: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009; 90: 163-165.
45. Heinzerling JH, Anderson JF, Papiez L, et al. Four-dimensional computed tomography scan analysis of tumor and organ motion at varying levels of abdominal compression during stereotactic treatment of lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:1571.
46. Liu HH, Balter P, Tutt T, et al. Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:531.
47. Lax I, Blomgren H, Näslund I, et al. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol* 1994; 33:677.
48. Negoro Y, Nagata Y, Aoki T, et al. The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor: reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:889.
49. Wulf J, Hädinger U, Oppitz U, et al. Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. *Radiother Oncol* 2000; 57:225.
50. Kimura T, Hirokawa Y, Murakami Y, et al. Reproducibility of organ position using voluntary breath-hold method with spirometer for extracranial stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1307.
51. Wang LT, Solberg TD, Medin PM, Boone R. Infrared patient positioning for stereotactic radiosurgery of extracranial tumors. *Comput Biol Med* 2001; 31:101.
52. Sharp GC, Jiang SB, Shimizu S, et al. Prediction of respiratory tumour motion for real-time image-guided radiotherapy. *Phys Med Biol* 2004; 49:425.
53. Schweikard A, Shiomi H, Adler J. Respiration tracking in radiosurgery. *Med Phys* 2004; 31:2738.
54. Boivin JF, Hutchison GB, Lubin JH, et al. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1992; 69:1241-1247.
55. Koh ES, Tran TH, Heydarian M, et al. A comparison of mantle versus involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk. *Radiat Oncol* 2007; 2:13.
56. Yahalom J, Mauch P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 1:79.
57. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89:854.
58. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006; 79:270.
59. Paumier A, Ghalibafian M, Beaudre A, et al. Involved-node radiotherapy and modern radiation treatment techniques in patients with Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:199.
60. Koeck J, Abo-Madyan Y, Lohr F, et al. Radiotherapy for early mediastinal Hodgkin lymphoma according to the German Hodgkin Study Group (GHSG): the roles of intensity-modulated radiotherapy and involved-node radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:268.
61. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89:854.
62. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation Dose-Volume Effects in the Heart. *Int J Radiat Oncol*. 2010 Mar 11; 76 (3, suppl):S77-85.

I fattori di rischio cardiovascolare: obesità, sindrome metabolica e diabete

Luigi Tarantini¹, Alberto Banzato², Iris Parrini³, Fausto Tuccia⁴, Francesco Laveder⁴, Enrico Franceschini Grisolia¹, Riccardo Candido⁵, Fabrizio Artioli⁶, Alessandro Navazio⁷, Stefano Cappelli⁸

Sovrappeso e obesità hanno ormai raggiunto dimensioni epidemiche globali interessando i paesi sviluppati e quelli in via di sviluppo. Stime recenti indicano che in tutto il mondo le persone in sovrappeso siano più di 1 miliardo e almeno un terzo di esse sono da considerare clinicamente obese¹. Un eccesso di peso corporeo e l'obesità predispongono a seri problemi di salute e a un aumento del rischio di mortalità e morbilità (Tabella 1) in quanto correlati strettamente con diabete mellito di tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa e malattie cardiovascolari, oltre a predisporre alla calcolosi delle vie biliari e a disturbi della respirazione notturna.

L'obesità nondimeno è frequentemente associata anche a molti tipi di neoplasie e a ogni aumento di 1 kg/m² nell'indice di massa corporea (BMI) di sovrappeso corrisponde un progressivo aumento di nuovi casi di tumori obesità-correlati²⁻⁴ (Tabella 2). Pur con un'ampia variabilità nelle differenti aree geografiche legata agli altri fattori che caratterizzano lo stile di vita, (qualità della dieta, livello di attività fisica, l'uso del tabacco e dell'alcol)⁵⁻⁷, e probabilmente i contaminanti ambientali⁸, si stima che attualmente circa il 4% dei nuovi casi di tumore nel mondo sia collegato all'obesità³. L'importanza dell'obesità è maggiore nei Paesi sviluppati (Figura 1) e nei soli

1.U.O.C. Cardiologia - AULSS1 - Ospedale San Martino di Belluno

2..Cardiologia Oncologica - Istituto Oncologico Veneto di Padova

3.U.O.C. Cardiologia - A.O. Ordine Mauriziano di Torino

4.U.O.C. Oncologia - AULSS1 - Ospedale San Martino di Belluno

5.Centro Diabetologico - AAS1 Triestina

6.U.O. Medicina Interna Oncologica - Azienda USL Modena - Ospedale Ramazzini di Carpi (MO)

7.U.O. Cardiologia - AUSL Reggio Emilia - Ospedale Civile di Guastalla (RE)

8.U.O. Cardiologia - Azienda USL Modena - Ospedale Ramazzini di Carpi (MO)

Classificazione	Body Mass Index Category, kg/m ²	Rischio di sviluppare problemi di salute
Sottopeso	18,5	Aumentato
Normopeso	18,5-24,9	Ridotto
Sovrappeso	25,0-29,9	Aumentato
Obesità		
Classe I	30,0-34,9	Elevato
Classe II	35,0-39,9	Molto elevato
Classe III	40,0	Estremamente elevato

TABELLA 1. Classificazione del rischio clinico in base all'indice di massa corporea (Body Mass Index)

Modificato da Tcherno A, Després J-P. *Physiol Rev* 2013¹¹.

	New cases per year (UK)*	n (%) cases attributable to overweight and obesity	Projected extra cases per year with a 1 kg/m ² population-wide increase in BMI (99% CI)
Colon (C18)	26725	2970 (11.1%)	559 (519-598)
Liver (C22)	4241	661 (15.6%)	145 (135-154)
Gall bladder (C23)	660	134 (20.3%)	36 (35-37)
Breast (post-menopausal, C50)	39812	2035 (5.1%)	1441 (1417-1465)
Cervix (C53)	2851	214 (7.5%)	51 (50-53)
Uterus (C54-55)	8288	3384 (40.8%)	806 (784-829)
Ovaries (C56)	7011	512 (7.3%)	125 (118-133)
Kidney (C64)	9639	1597 (16.6%)	428 (414-442)
Thyroid (C73)	2654	51 (1.9%)	49 (48-51)
Leukaemia (C91-95)	8257	522 (6.3%)	150 (138-163)

TABELLA 2. Associazione tra incidenza dei tumori obesità-correlati con l'indice di massa corporea (BMI). *Stima nella popolazione del Regno Unito²

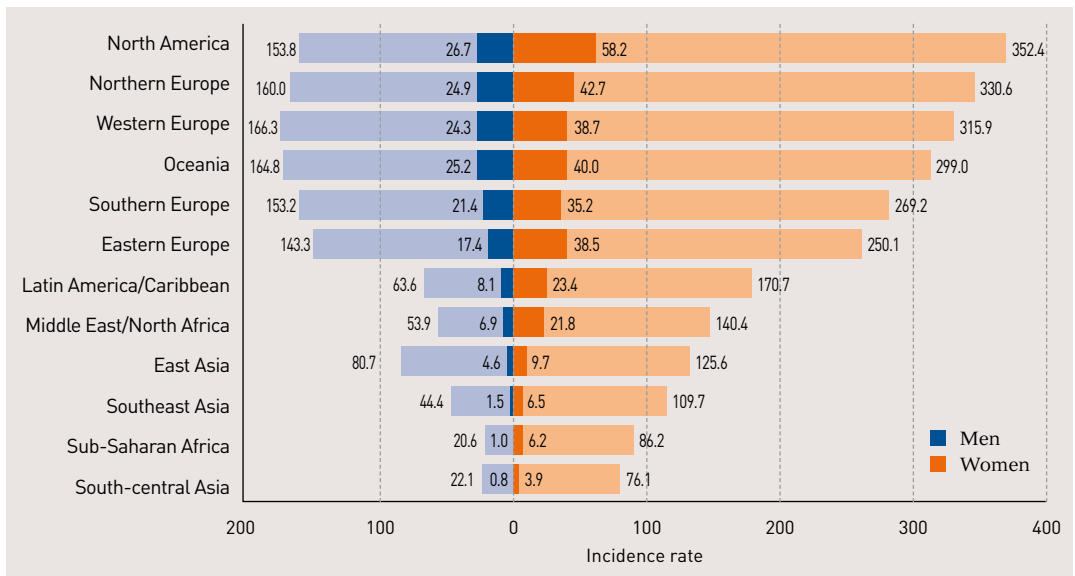


FIGURA 1. Tasso d'incidenza (x100.000 persone) aggiustato per età dei tumori correlati a sovrappeso/obesità e numero di tumori a essi correlati attribuibili all'aumento del BMI. I dati d'incidenza sono standardizzati per l'età e riferiti alla popolazione mondiale del 2012. Le barre di colore chiaro mostrano i tassi d'incidenza dei tumori correlati all'obesita/sovrappeso, quelle scure quanti di essi sono attribuibili all'elevato BMI¹.

Citochine e proteine correlate alle citochine	Leptina, TNF α , IL-6
Proteine coinvolte nel sistema fibrinolitico	PAI-1
Proteine del sistema immunitario e del Complemento	MCP-1, fattore D del complemento, fattore B del complemento, ASP
Lipidi e proteine per il metabolismo o il trasporto lipidico	Adiponectina, Lipoprotein lipasi (LPL), Cholesterol ester transfer protein (CETP), Apolipoproteina E, NEFA
Enzimi interessati nel metabolismo steroideo	Aromatasi indotta dal Citocromo P450, 17 β HSD, 11 β HSD1
Proteine del sistema renina-angiotensina	Angiotensina
Altre proteine	Resistina, RBP4

TABELLA 3. Proteine associate al tessuto adiposo e con azione enzimatica, paracrina o endocrina (Legenda: TNF: Fattore di necrosi tumorale, IL-6 Interleuchina 6, PAI-1 inibitore dell'attivatore del plasminogeno, MCP-1 Proteina chemiotattica i macrofagi e monociti, NEFA acidi grassi non esterificati, RBP4 Proteina legante il retinolo)^{9,10}.

Stati Uniti d'America potrebbe spiegare il 14% di tutti i decessi per cancro negli uomini e il 20% di quelli nelle donne³.

Perché l'obesità, il sovrappeso e il diabete mellito correlano con il cancro?

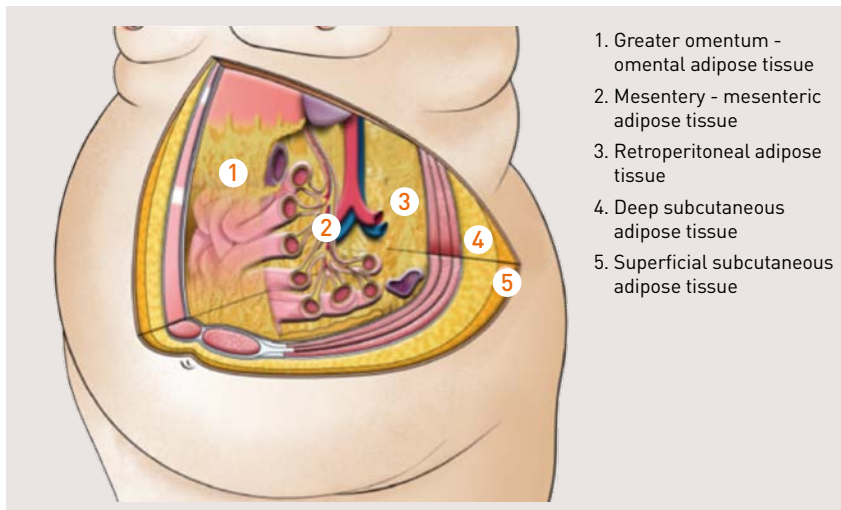
Negli ultimi decenni del secolo scorso sulla scorta delle evidenze provenienti da numerosi studi sperimentali e clinici si è accertato che gli adipociti, i monociti residenti e le cellule stromo-vascolari del connettivo presenti nel tessuto adiposo rappresentano un'unità funzionale complessa in grado di secernere enzimi e peptidi (Tabella 3) che agiscono localmente (azione autocrina/paracrina) e su altri organi a distanza (per esempio sistema nervoso centrale e fegato) come veri e propri ormoni (funzione endocrina).

Il tradizionale concetto di tessuto adiposo quale organo interessato semplicemente alla regolazione del metabolismo dei grassi è venuto così meno, in favore di un nuovo modello che interpreta tale tessuto come organo altamente specializzato e coinvolto nella risposta metabolica dell'intero organismo alle differenti condizioni di nutrizione e stress/malattia^{9,10}.

Il tessuto adiposo è principalmente depositato in due compartimenti: sottocutaneo e intraddominale (o viscerale). Il grasso viscerale che si accumula nell'omento e nello spazio mesenterico (Figura 2) è il deposito adiposo metabolicamente più attivo e rappresenta la risposta adattativa (o meglio mal-adattativa) a uno stato d'ipernutrizione. Esso secreta citochine quali l'interleukina-6, il fattore di necrosi tumorale- α e l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1, responsabili di uno stato cronico di infiammazione a bassa intensità e pro-coagulante condizionando, inoltre, l'insorgenza di uno stato di resistenza all'insulina nei tessuti metabolici

FIGURA 2.

Localizzazione anatomica dei principali depositi di tessuto adiposo addominale¹¹.



1. Greater omentum - omental adipose tissue
2. Mesentery - mesenteric adipose tissue
3. Retroperitoneal adipose tissue
4. Deep subcutaneous adipose tissue
5. Superficial subcutaneous adipose tissue

	WHO [1999]	EGIR [1999]
Name	Metabolic syndrome	Insuline resistance syndrome
<i>Obligatory components</i>	Diabetes mellitus, or impaired glucose regulation, or insulin resistance*	No diabetes mellitus, and insulin resistance or fasting hyperinsulinaemia (the highest 25%)
<i>Other components</i>	<i>Two or more of the following:</i>	<i>Two or more of the following:</i>
Central obesity	Male waist/hip > 0.90, female waist/hip > 0.85, or body mass index > 30 kg/m ² ?	Male waist ≥ 94 cm, female waist ≥ 80 cm
Dyslipidaemia; triglycerides	≥ 1.7 mmol/L	> 2.0 mmol/L or treatment
Dyslipidaemia; HDL cholesterol	Male < 0.9 mmol/L, female < 1.0 mmol/L	< 1.0 mmol/L or treatment
Blood pressure	≥ 140/90 mm Hg	≥ 140/90 mm Hg or treatment
Glucose/other	Microalbuminuria: urinary albumin excretion ≥ 20 µg/min or albumin/creatinine ratio ≥ 30 mg/g	Fasting plasma glucose ≥ 6.1 mmol/L

EGIR = European Group for the Study of Insulin Resistance

NCEP ATP III = National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

ACE = American College of Endocrinology

AHA/NHLBI = American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute

IDF = International Diabetes Federation

(grasso, fegato, muscoli scheletrici), nota come sindrome metabolica⁹⁻¹² (Tabella 4, Figura 3).

Per mantenere normali i livelli di glucosio ematici in presenza di aumento della resistenza periferica, le cellule beta pancreatiche aumentano la produzione di insulina determinando iperinsulinemia. A sua volta, l'iper-insulinemia cronica determina un aumento dell'attività dell'insulin-like growth factor (IGF-I) sia per aumento della sintesi epatica in risposta all'ormone della crescita (GH) sia per riduzione della sintesi delle proteine circolanti che legano IGF-I (IGF-binding protein: IGFBP).

Lo stato d'insulino-resistenza è associato a dislipidemia caratterizzata da aumento delle lipoproteine a molto bassa densità (VLDL) e dei trigliceridi, riduzione delle proteine ad alta densità (HDL) e del colesterolo a esso associato, vi è inoltre una riduzione della sintesi epatica delle proteina

TABELLA 4. Definizioni della sindrome metabolica²⁰

NCEP ATP III (2001)	ACE (2003)	AHA/NHLBI (2005)	IDF (2006)
Metabolic syndrome	Insuline resistance syndrome	Metabolic syndrome	Metabolic syndrome
	No diabetes mellitus, and clinical judgement based on the number and severity of the components and taking in account risk factors [#]		Increased waists circumference (ethnicity specific), or body mass index > 30 kg/m ²
<i>Three or more of the following:</i>		<i>Three or more of the following:</i>	<i>Two or more of the following:</i>
Male waist > 102 cm, female waist > 88 cm		Male waist ≥ 102 cm, female waist ≥ 88 cm	
≥ 1.7 mmol/L	≥ 1.7 mmol/L	≥ 1.7 mmol/L or treatment	≥ 1.7 mmol/L or treatment
Male < 1.03 mmol/L, female < 1.29 mmol/L	Male < 1.03 mmol/L, female < 1.29 mmol/L	Male < 1.03 mmol/L, female < 1.29 mmol/L, or treatment	Male < 1.03 mmol/L, female < 1.29 mmol/L, or treatment
≥ 130/>85 mm Hg	> 130/85 mm Hg	Systolic ≥ 130, or diastolic ≥ 85 mm Hg, or treatment	Systolic ≥ 130 mm Hg, or diastolic ≥ 85 mm Hg, or treatment
Fasting plasma glucose ≥ 6.1 mmol/L	Fasting plasma glucose 6.1-7.0 mmol/L, or impaired glucose tolerance	Fasting plasma glucose ≥ 5.6 mmol/L, or treatment	Fasting plasma glucose ≥ 5.6 mmol/L, or previously diagnosed type 2 diabetes mellitus

*Impaired glucose regulation: impaired fasting glucose (plasma glucose ≥ 6.1 mmol/L) and/or impaired glucose tolerance (oral glucose tolerance test 2h post glucose load, plasma glucose ≥ 7.8 mmol/L and < 11.1 mmol/L); insulin resistance: under hyperinsulinaemic euglycaemic conditions, glucose uptake below lowest quartile for background population under investigation.

[#]Risk factors: among others, body mass index > 25 kg/m² or increased waist circumference (male waist > 102 cm, female waist > 88 cm), diagnosis of cardiovascular disease, polycystic ovary syndrome, family history of type 2 diabetes mellitus, sedentary lifestyle, or age > 40.

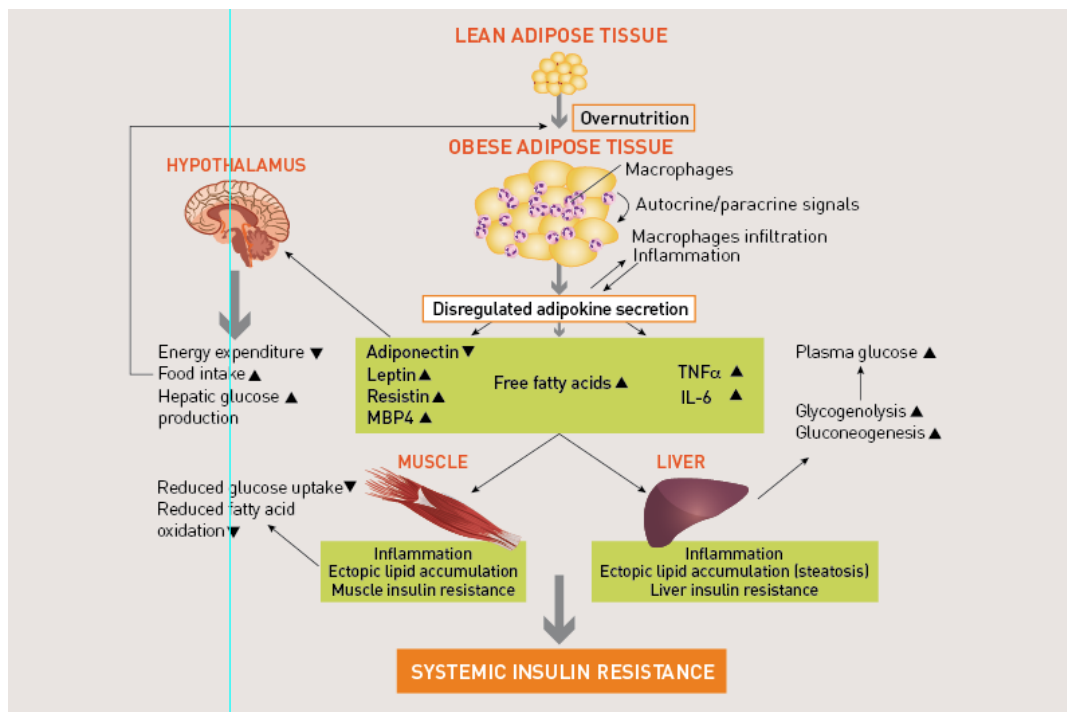


FIGURA 3. Modifiche nella secrezione di adipochine indotte dall'obesità viscerale e conseguente sviluppo di insulino-resistenza. L'espansione del tessuto adiposo favorito dall'ipernutrizione porta a un reclutamento/infiltrazione dei macrofagi residenti nel tessuto adiposo con una maggiore produzione di citochine pro-infiammatorie quali il TNF α e IL-6. Questo è accompagnato da un aumento del rilascio, da parte degli adipociti, degli acidi grassi liberi e da una alterata secrezione di leptina, adiponectina, resistina e proteina 4 legante il retinolo (RBP4). Le sostanze prodotte dagli adipociti e dai macrofagi agiscono in maniera paracrina o autocrina amplificando ulteriormente l'infiammazione del tessuto adiposo. A livello sistemico, l'alterata secrezione di adipochine può portare a una maggiore assunzione di cibo per aumento della sensazione della fame e a un ridotto dispendio energetico attraverso azioni sul sistema nervoso centrale (ipotalamo) e a una riduzione della sensibilità all'insulina nel fegato e nei muscoli attraverso una deposizione ectopica di lipidi e conseguente infiammazione¹⁰.

(globulina) legante gli ormoni sessuali (SHBG) con conseguente aumento della frazione libera degli estrogeni e androgeni circolanti. Infine l'eccesso di adiposità determina l'aumento dell'attività aromatasica con trasformazione degli androgeni in estrogeni in grado di condizionare la crescita tumorale. Recenti evidenze suggeriscono che la flora intestinale può condizionare lo stato di resistenza all'insulina e lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2¹³, alcuni batteri aumentano la produzione di lipopolisaccaridi in grado di favorire uno stato d'infiammazione cronica e insulino-resistenza. Tutti questi meccanismi, sintetizzati nella Figura 4, sono in grado di condizionare la sopravvivenza cellulare per riduzione dell'apoptosi e favorire la replicazione cellulare con conseguente iperplasia e in ultima analisi, secondo la teoria dei "bersagli multipli", in presenza di cellule mutate in senso cancerogeno favoriscono la crescita e la diffusione tumorale^{14,15}.

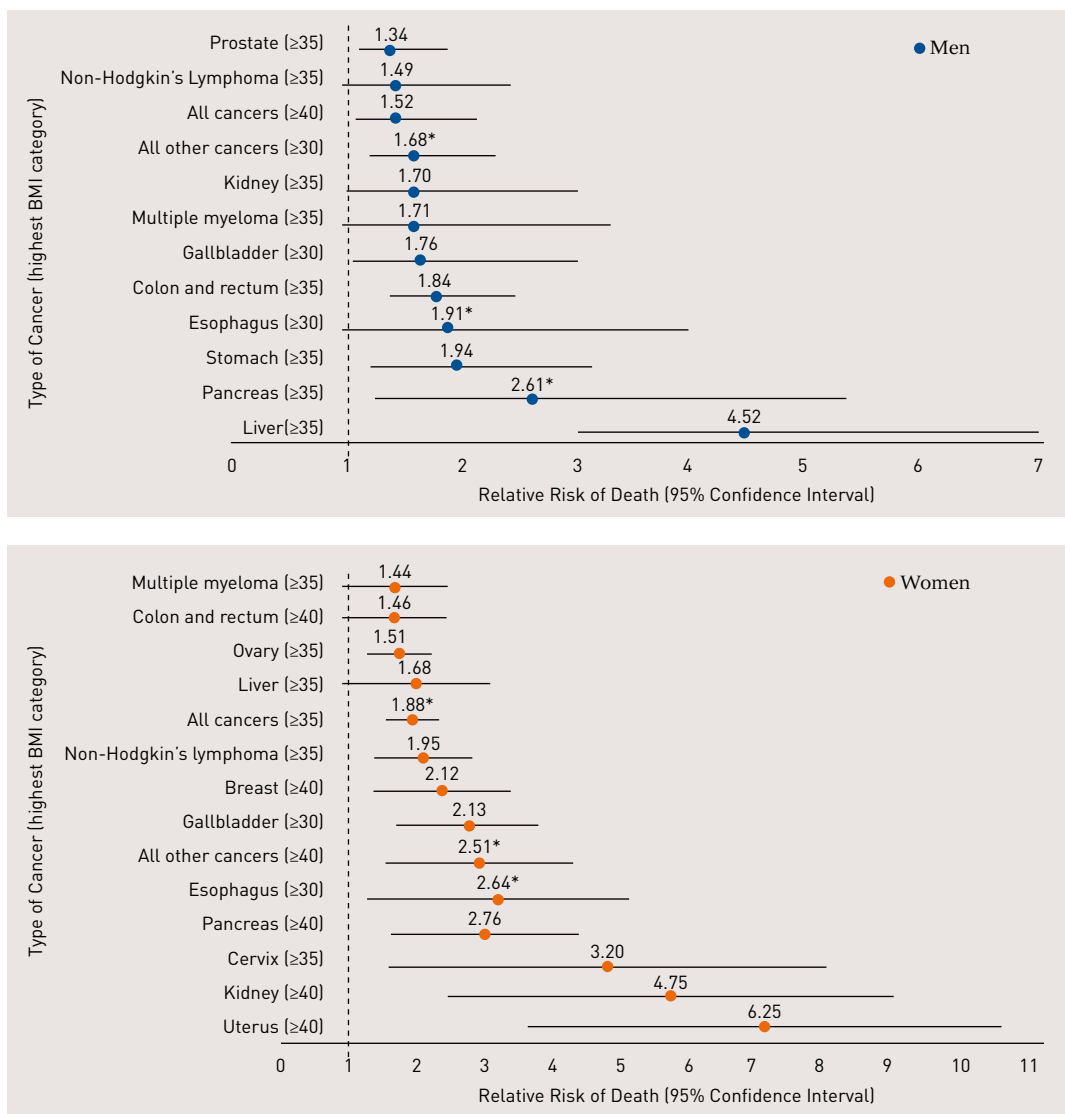


FIGURA 5. Mortalità per cancro in funzione del Body Mass Index (BMI) e sesso nel Cancer Prevention Study II (USA 1982-1998)³

come si ipotizza per il cancro dell'endometrio o della mammella nelle donne in post-menopausa, perché l'insulino resistenza spesso si associa a elevati livelli di estrogeni liberi. Viceversa gli esperti consigliano prudenza per i tumori più rari a causa dei fattori concomitanti confondenti e per la scarsa numerosità dei pazienti. Nel corso di questi ultimi anni, studi di meta-analisi ed epidemiologici condotti su un campione di numerosità appropriata e adeguata durata di follow-up¹⁶⁻¹⁸ hanno confermato la forza dell'associazione tra obesità e alcuni tipi di tumore (Figura 5). La forza dell'associazione espressa

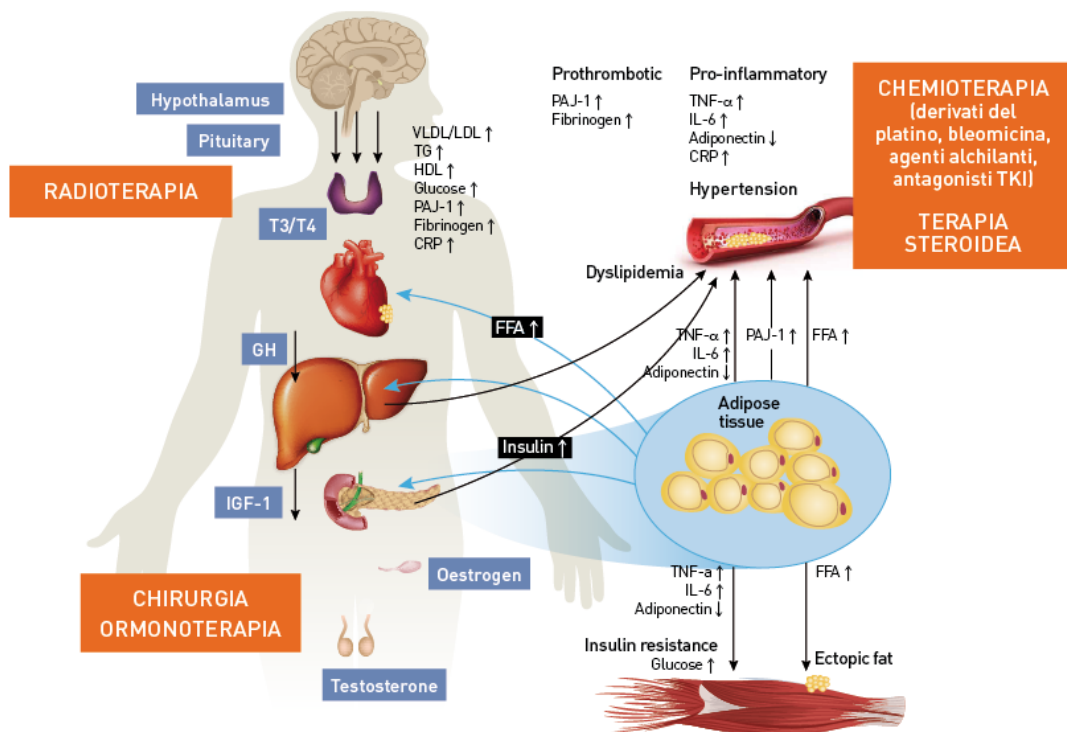


FIGURA 6. Effetti del trattamento delle neoplasie con potenziale azione favorente la sindrome metabolica. L'irradiazione "total body", del collo o del cranio possono alterare la normale funzione dell'ormone della crescita, della tiroide e della funzione gonadica favorendo l'obesità e l'insulino-resistenza. Una ridotta funzione gonadica è indotta dagli interventi chirurgici (ad esempio ovariectomia o castrazione) o da terapia ormonale. Alcuni agenti chemioterapici hanno azione diretta sull'endotelio vascolare potendo in tal modo alterare l'equilibrio trombosi/fibrinolisi, il controllo della pressione arteriosa o la risposta all'insulina. Infine la normale risposta all'insulina può essere modificata anche dagli steroidi somministrati durante chemioterapia.

TKI = inibitori della tirosinchinasi (modificato da 20)

dal rischio relativo è maggiore per i tumori del pancreas e del fegato¹⁵, tuttavia considerando la frequenza delle neoplasie, a livello di popolazione, i tumori del colon-retto, dell'endometrio e della mammella rendono conto del 63,6% dei tumori correlati all'obesità/diabete⁴.

Come gestire il paziente obeso, con sindrome metabolica, diabetico e con neoplasia?

In accordo con le linee guida internazionali l'obesità, soprattutto se associata con sindrome metabolica e disordini del metabolismo glucidico o diabete franco, rappresenta una condizione ad alto rischio cardiovascolare¹⁷⁻¹⁹. Il profilo di rischio aterogenico, lo stato pro-coagulante, l'ipertensione spesso presenti in tali soggetti possono essere amplificati dal trattamento della neoplasia (Figura 6)²⁰.

Nella pratica clinica quotidiana, non essendo ancora disponibili linee

Diagnose/measurement	WHO 2006/2011	ADA 2003 and 2012
Diabetes		
HbA _{1c}	<i>Can be used</i> If measured $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol)	<i>Recommended</i> $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol)
FPG	<i>Recommended</i> ≥ 7.0 mmol/L (≥ 126 mg/dL) <i>or</i>	≥ 7.0 mmol/L (≥ 126 mg/dL) <i>or</i>
2hPG	≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)	≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)
IGT		< 7.0 mmol/L (< 126 mg/dL)
FPG	< 7.0 mmol/L (< 126 mg/dL)	
2hPG	≥ 7.8 - < 11.1 mmol/L (≥ 140 - < 200 mg/dL)	<i>Not required</i> If measured 7.8-11.0 mmol/L (140-198 mg/dL)
IFG		
FPG	6.1-6.9 mmol/L (110-125 mg/dL) <i>If measured</i>	5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL) ----
2hPG	< 7.8 mmol/L (< 140 mg/dL)	

TABELLA 5. Comparazione dei criteri diagnostici del 2006 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO) e dei criteri 2003/2011 e 2012 dell'American Diabetes Association (ADA). FPG = fasting plasma glucose; IGT = impaired glucose tolerance; IFG = impaired fasting glucose; 2hPG = 2-h post-load plasma glucose.

Diagnosis	Venous plasma ^a mmol/L (mg/dL)	Venous blood mmol/L (mg/dL)	Capillary blood mmol/L (mg/dL)
IFG-FG	6.1 (110)	5.0 (90)	5.6 (101)
IGT-2hG	7.8 (140)	6.5 (117)	7.2 (130)
Diabetes-FG	7.0 (126)	5.8 (104)	6.5 (117)
Diabetes-2hG	11.1 (200)	9.4 (169)	10.3 (185)

TABELLA 6. Valori di riferimento per la diagnosi di diabete mellito, ridotta tolleranza ai carboidrati e iperglicemia a digiuno in base al campione analizzato: plasma venoso (campione standard), sangue venoso intero, sangue capillare. FPG = fasting plasma glucose; FG = fasting glucose; IFG = impaired fasting glucose; IGT = impaired glucose tolerance; 2hG = 2-h post-load glucose; 2hPG = 2-h post-load plasma glucose. a = Standard.

guida specificamente rivolte alla gestione del paziente oncologico, e avendo ancora molti punti di incertezza nella gestione del singolo paziente, la chiave di volta per una gestione appropriata rimane la stretta collaborazione tra oncologo e cardiologo che consente di stratificare il rischio cardiovascolare basale e di come esso può variare in base al tipo e alla stadiazione del tumore e in base al tipo e dosaggio della terapia oncologica proposta. Solo così si ha la ragionevole certezza di determinare un percorso di diagnosi e cura efficace ed efficiente finalizzato alla prevenzione/trattamento precoce del danno cardiottossico. La valutazione clinica basale, oltre all'anamnesi familiare e personale (stile di vita con particolare attenzione all'alimentazione e attività fisica), parte dal corretto inquadramento dell'obesità mediante il calcolo del BMI (Tabella 1) integrato da semplici misure indicative di obesità viscerale quali la misura della circonferenza addominale oltre alla valutazione della pressione arteriosa e degli appropriati parametri metabolici di conferma della sindrome, quali l'assetto lipidico (colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi) e glucidico (glicemia a digiuno, glicemia a 2 ore dal pasto o emoglobina glicata), l'uricemia, la funzione renale (azotemia, creatinina, esame urine per albuminuria/creatininuria) ed emocromo. I criteri OMS (WHO) e dell'Associazione dei diabetologi americani (ADA) per la corretta classificazione delle eventuali alterazioni del metabolismo glucidico sono evidenziati nelle Tabelle 5 e 6.

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia per la diagnosi di diabete nei pazienti con cardiopatia, raccomandano di ricorrere al test da carico orale di glucosio solo nei casi in cui gli esami di prima scelta, glicemia a digiuno ed emoglobina glicata, siano inconclusivi¹⁸. Tra gli esami strumentali l'elettrocardiogramma semplice e, soprattutto nei pazienti con ipertensione arteriosa associata, l'ecocardiogramma sono esami altamente raccomandati, poiché la presenza d'ipertrofia ventricolare rappresenta uno dei fattori in grado di potenziare il danno da chemioterapia. La Figura 7 descrive l'algoritmo delle indagini suggerite dalla Società Europea di Cardiologia e dalla Società Europea di Diabetologia per la diagnosi e la gestione del diabete e delle malattie cardiovascolari e che può essere traslato nella pratica clinica della cardio-oncologia soprattutto in caso di pazienti con cardiopatia nota o candidati a terapia potenzialmente cardiottossica.

Come diagnosticare e monitorare il danno cardiaco in caso di chemioterapia cardiottossica? (Vedi anche capitolo 3)

L'obesità si associa a rilevanti modifiche strutturali e funzionali cardiache analizzate in dettaglio in eccellenti rassegne di letteratura e a cui si rimanda per ulteriori approfondimenti²¹. Molti di questi cambiamenti, come l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'ingrandimento atriale sinistro e il danno subclinico della funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro sono da ritenersi precursori di forme più evidenti di disfunzione cardiaca e scompenso cardiaco. Tali alterazioni sono il risultato di complesse interazioni tra fattori legati direttamente all'obesità (adipochine, aumento dello stress ossidativo, infiammazione), alle variazioni da essa indotte sull'emodinamica cardiocir-

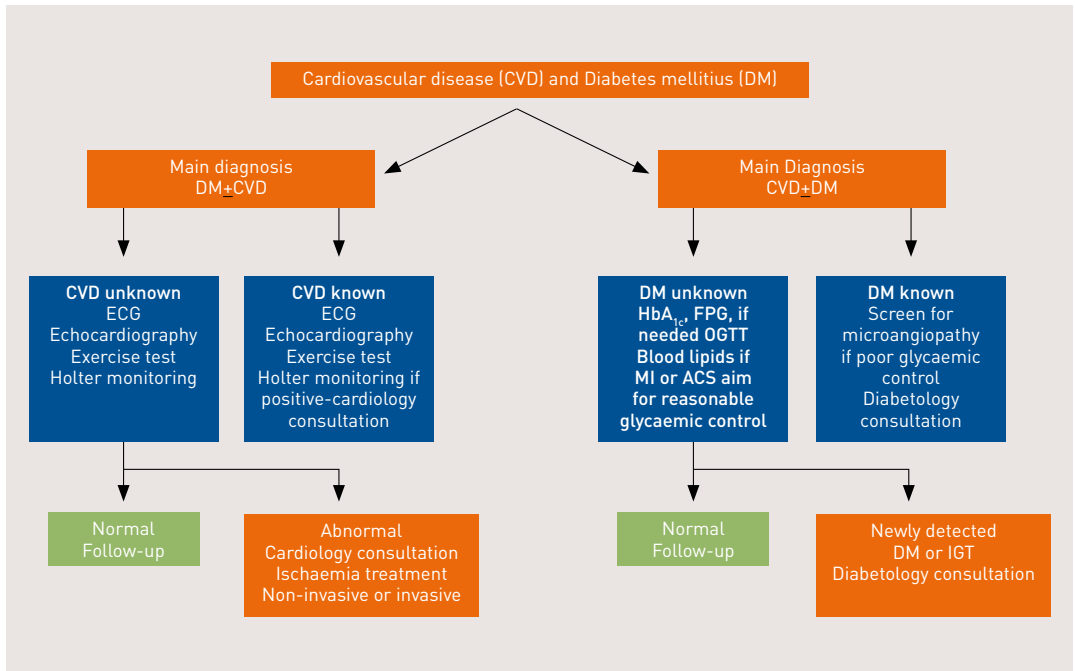
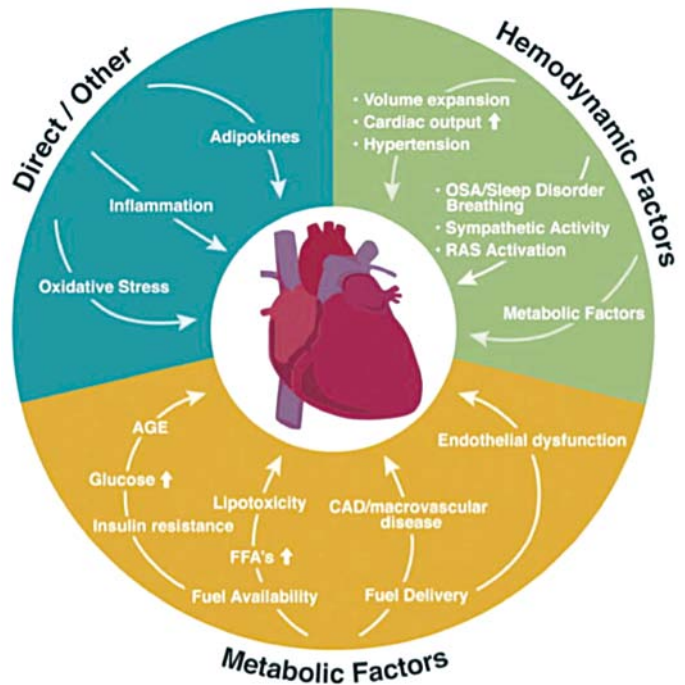


FIGURA 7. Algoritmo gestionale sottolineante i principi per la diagnosi e la gestione della malattie cardiovascolari (CVD) e del diabete nei pazienti con diagnosi primitiva di diabete mellito (DM) o malattie cardiovascolari. Le indagini raccomandate devono essere effettuate in base alla valutazione clinica iniziale e agli obiettivi (rischio) della cura e non significa che devono essere effettuati tutti in ogni paziente.

ACS = acute coronary syndrome; ECG = electrocardiogram; FPG = fasting plasma glucose; HbA_{1c} = glycated haemoglobin A1c; IGT = impaired glucose tolerance; MI = myocardial infarction; OGTT = oral glucose tolerance test.

FIGURA 8. Potenziali meccanismi attraverso i quali l'obesità, la sindrome metabolica e il diabete mellito di tipo 2 possono influenzare la struttura e la funzione cardiaca.

Da Abel et al., *Physiol Rev.* 2008²¹.



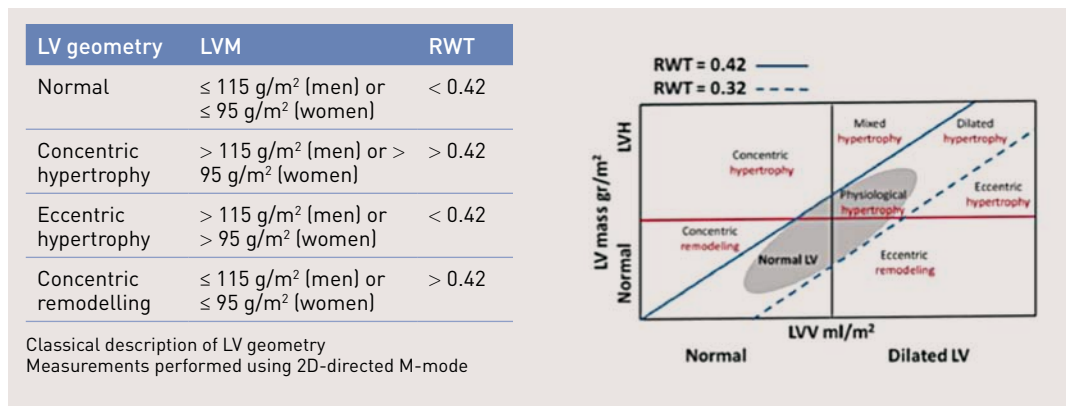


FIGURA 9. Criteri ecocardiografici per la definizione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e la sua classificazione geometrica

LV = ventricolo sin.; LVM = massa ventricolare sin.; RWT = spessore parietale relativo (calcolato come il doppio dello spessore della parete posteriore del LV diviso il diametro diastolico ventricolare sinistro). (Da Marwick TH, et al. J Am Soc Echocardiogr. 2015²⁹).

colatoria, alle condizioni cliniche associate quali ad esempio la sindrome delle apnee notturne e soprattutto la sindrome metabolica e il diabete mellito di tipo 2 (Figura 8). Un ruolo prognostico preminente per frequenza e intensità di associazione è svolto dalla sindrome metabolica e soprattutto al diabete mellito di tipo 2.

Soprattutto il paziente con diabete di tipo 2 ha un rischio significativamente maggiore di sviluppare nel tempo uno scompenso cardiaco o una malattia coronarica, con conseguente impatto sui costi della sanità²². La sua prevalenza sta rapidamente aumentando anche a causa dell'invecchiamento della popolazione e dell'obesità. Dai registri amministrativi e dagli studi di comunità la presenza di ipertensione arteriosa e di diabete mellito rappresentano fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di scompenso cardiaco e cardiomiopatia post-chemioterapica^{23,24}. Studi che hanno utilizzato tecniche ecocardiografiche o altre metodiche di imaging alternative, più accurate della sola valutazione della frazione di eiezione (FE), hanno messo in evidenza come la cardiomiopatia diabetica possa spesso manifestarsi come disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica²⁵⁻²⁷. Tale gruppo di pazienti pertanto va attentamente inquadrato prima dell'inizio delle chemioterapia, monitorato nel corso della cura e seguito nel tempo soprattutto se, come nel caso delle antraciline, gli effetti della chemioterapia possono manifestarsi dopo molto tempo dalla somministrazione.

Variazioni asintomatiche

Nella pratica clinica, parametri ecocardiografici che spesso si riscontrano nei pazienti diabetici con o senza ipertensione arteriosa sono l'aumento dello spessore delle pareti e della massa cardiaca vale a dire il rimodellamento e l'ipertrofia ventricolare sinistra (Figura 9)²⁸.

In risposta al sovraccarico emodinamico e al danno miocardico legato allo squilibrio del metabolismo tipico del diabete si verificano due modelli di ipertrofia cardiaca: l'ipertrofia concentrica ed eccentrica.

L'ipertrofia concentrica è più frequentemente associata all'ipertensione arteriosa e in genere a un aumento del lavoro/stress durante la sistole. È caratterizzata all'ecocardiogramma da una normale cavità, incremento uniforme dello spessore delle pareti e aumento della massa²⁹. Progressivamente evolve verso una variazione della geometria ventricolare sinistra associata a disfunzione diastolica, ridotto accorciamento longitudinale e radiale e a un aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro.

Per contro, l'ipertrofia eccentrica è associata a un sovraccarico di volume (per esempio un rigurgito mitralico) che determina prevalentemente un aumento dello stress diastolico sulla parete generando una dilatazione ventricolare sinistra. A differenza dell'ipertrofia concentrica, all'ecocardiogramma osserviamo un aumento della cavità ventricolare sinistra, normali spessori delle pareti, pur essendovi un incremento della massa e variazioni della funzione diastolica.

L'accorciamento centro-parietale (il midwall shortening)

Nei ventricoli con ipertrofia gli effetti sulla meccanica ventricolare sono importanti, in particolare sulle fibre circonferenziali disposte nella porzione centrale della parete miocardica perché principalmente deputate alla funzione di pompa. Queste alterazioni sono molto precoci rispetto alla variazione della sola FE e possono essere studiate con ecocardiografia attraverso la misurazione di semplici misure M-mode e della pressione arteriosa³⁰.

Strain e strain rate

È un parametro utilizzato nello studio della funzione regionale e globale della funzione sistolica miocardica. Attualmente validato è lo strain longitudinale che non è un marcatore specifico nell'ipertensione ma può essere utile nella diagnosi differenziale tra ipertrofia correlata all'ipertensione o ad altre eziologie³¹.

Il tissue doppler

Metodo molto utilizzato nello studio della funzione longitudinale ventricolare sinistra. Nei cuori ipertesi la velocità dell'onda E' risulta ridotta ma in misura minore rispetto ad altre ipertrofie come ad esempio nella cardiomiopatia ipertrofica. Ma il principale parametro per la valutazione della funzione sistolica è l'onda S' in quanto ha la maggiore correlazione con la FE ed eventi clinici quali riospedalizzazione e riduzione della sopravvivenza^{32,33}. Inoltre, permette di differenziare una ipertrofia fisiologica come quella degli atleti da quella patologica.

Misure della funzione diastolica con doppler pulsato mitralico e tissutale

Lo studio della funzione diastolica avviene interrogando la velocità dei flussi intracardiaci (mitralico e del tratto di efflusso del ventricolo sinistro)

e include: il riempimento ventricolare precoce (velocità E), il picco di riempimento atriale tardivo (velocità dell'onda A), il rapporto E/A, il tempo di decelerazione (DT) e il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT). La presenza di una disfunzione diastolica di tipo I che successivamente evolve verso il tipo II o il pattern restrittivo è di aiuto diagnostico e prognostico. Il tissue doppler (velocità dell'escursione dell'anello mitralico) soprattutto con il calcolo del rapporto tra onda E/E' è un indice molto utilizzato nella pratica clinica per lo studio della funzione diastolica.

Potenziale utilità delle modificazioni precoci della morfologia e funzione ventricolare in cardio-oncologia

Lo studio DYDA, condotto in pazienti diabetici senza una cardiopatia strutturale, ha osservato che indici subclinici compatibili per una disfunzione sistolica asintomatica da sola o in combinazione con quella diastolica erano presenti in circa un terzo dei pazienti oltre alla presenza di massa inappropriata (massa misurata/massa predetta) superiore al 28% dell'atteso sulla base dell'altezza, sesso e al lavoro svolto dal cuore.

Una massa sproporzionata rispetto al carico di lavoro cardiaco si può riscontrare in un quarto dei pazienti con diabete mellito di tipo 2, è più frequente nelle donne, nei pazienti con un BMI più elevato, in pazienti con più alti livelli di trigliceridi e più frequentemente trattati con metformina e diuretici²⁵.

In prima ipotesi si può congetturare che essa rappresenti la risposta compensatoria, mediante la legge di Laplace, di un muscolo cardiaco disfunzionale che cerca di bilanciare con l'ipertrofia un deficit di funzione e quindi essere un marcatore di potenziale vulnerabilità cardiaca all'azione dei farmaci cardiotossici, soprattutto della "target therapy"³⁴.

Evoluzione verso la disfunzione ventricolare sinistra

Alterazioni molto precoci, rispetto alla variazione della sola FE, possono essere studiate con l'ecocardiografia attraverso la misurazione dell'accorciamento centro parietale (midwall shortening)²⁷.

Lo SHORTWAVE study prendendo in considerazione semplici parametri ecocardiografici M-mode e Doppler quali l'accorciamento centro parietale (midwall shortening [sc-MS]), la velocità del picco sistolico (s') e il rapporto E/E' per lo studio della funzione sisto/diastolica, ha permesso di rilevare una LVD asintomatica in 2 pazienti su 3 di un campione multicentrico di pazienti con diabete di tipo 2 senza storia di cardiopatia clinica, ischemia miocardica inducibile e con frazione d'eiezione normale³⁵. L'accorciamento centroparietale oltre a essere un indice precoce di disfunzione ventricolare è anche un potente predittore di eventi cardiaci nei pazienti con diabete mellito³⁶.

Nei pazienti diabetici, l'iperinsulinemia si associa a un aumento del numero e delle dimensioni delle miofibrille determinando un'ipertrofia ventricolare sinistra fino a una evoluzione verso la disfunzione ventricolare sinistra³⁷.

Prevenzione e trattamento

Malattie cardiovascolari, sindrome metabolica, diabete e cancro condividono molti fattori di rischio.

Si stima che più di metà delle neoplasie siano prevenibili applicando le attuali conoscenze e che circa un terzo dei casi di cancro nelle regioni industrializzate sia da ricondurre a fattori modificabili quali alimentazione e attività fisica. Nel contempo l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato che oltre tre quarti della mortalità cardiovascolare globale può essere prevenuta mediante modifiche dello stile di vita. È un dato consolidato, ormai noto anche a larga parte della popolazione, che seguire una dieta salutare, svolgere attività fisica regolare e ridurre l'eccesso di peso diminuisce il rischio di diabete, malattie cardiovascolari e alcuni tipi di cancro. Ancora parziali sono le evidenze, ed è crescente l'interesse a riguardo, di come le modifiche dello stile di vita influenzino la prognosi dei pazienti affetti da cancro.

Sebbene ogni fattore di rischio possa essere trattato singolarmente, la prima raccomandazione è di intervenire sullo stile di vita attraverso modifiche di alimentazione e attività fisica.

Dieta

Il peso ideale dovrebbe essere mantenuto per tutta la vita attraverso alimentazione e attività fisica. Le attenzioni alimentari devono iniziare molto presto. L'allattamento al seno va incoraggiato fino ai sei mesi di vita perché ha effetto protettivo nei confronti della madre, limitando l'incidenza del carcinoma della mammella e dell'ovaio, e riduce nel bambino il rischio di sovrappeso e obesità³⁸.

Nei soggetti con ridotta tolleranza al glucosio le modifiche allo stile di vita (dieta ed esercizio fisico) possono ridurre di oltre il 50% la progressione verso il diabete³⁹. La perdita di peso riporta normali livelli glicemici in un buon numero di diabetici tipo 2 riducendo nel contempo il rischio di cancro. I dati provengono soprattutto da studi sul cancro al seno. Un dato interessante, estratto dal *Nurses' Health Study*, è che il vantaggio, in termini di prevenzione dal cancro in postmenopausa, si rilevava solo quando la perdita di peso era mantenuta nel tempo³⁹.

Studi eseguiti in pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica dimostrano una risoluzione dei casi di diabete del 78%⁴⁰ e una riduzione del rischio di cancro rispetto agli obesi non trattati⁴¹.

Anche se l'obesità presente al momento della diagnosi di neoplasia si accompagna a una prognosi peggiore, meno chiaro è se vi sia una riduzione del rischio di recidiva di cancro in seguito a perdita di peso.

Il consumo di alcol anche in moderata quantità aumenta il rischio di alcuni tipi di neoplasia (cavo orale, faringe, laringe, esofago, fegato, colon-retto e mammella). Viceversa sembrano ridursi i casi di diabete e ridursi il rischio cardiovascolare se non si eccedono i 20 g/die nell'uomo e i 10 g/die nella donna che equivalgono a un bicchiere⁴². Anche l'assunzione di sodio nella dieta deve essere contenuta: inferiore a 5 g/die⁴³.

L'apporto calorico deve essere limitato alla quantità necessaria per mantenere o conseguire un peso corporeo ideale pari a un BMI inferiore ai 25 kg/m².

Per i macronutrienti si raccomanda un introito di proteine del 10-20% nei pazienti senza nefropatia. I grassi non dovrebbero superare il 35% (< 30% nei pazienti sovrappeso). I grassi saturi meno del 10% dell'apporto calorico. L'assunzione di colesterolo dovrebbe essere inferiore ai 300 mg/die. I carboidrati dovrebbero rappresentare il 45-60% del totale calorico. Vegetali, legumi, frutta e cereali dovrebbero essere parte importante della dieta⁴³.

Le evidenze epidemiologiche indicano come una dieta ricca in frutta, verdura, cereali integrali, fibre, latticini e grassi insaturi riduca l'incidenza di sindrome metabolica. Queste caratteristiche rispecchiano alcune di quelle presenti nella "dieta mediterranea" che include basso contenuto di carboidrati raffinati, un alto contenuto in fibre, un moderato contenuto di grassi (per lo più insaturi) e un moderato-alto contenuto in proteine vegetali⁴⁴. La "dieta mediterranea", oltre ad agire sulle componenti della sindrome metabolica ha effetti positivi su altre a questa collegati: infiammazione, insulino-resistenza e disfunzione endoteliale.

A riguardo della terapia in corso di diabete, la metformina, dopo dati osservazionali e prospettici⁴⁵ che indicavano una riduzione del rischio di cancro, successive meta-analisi hanno offerto dati contrastanti. Attualmente appare ragionevole concludere che la metformina non aumenta il rischio di cancro e può pertanto ritenersi una terapia sicura⁴⁶.

Le linee guida europee su diabete, prediabete e malattie cardiovascolari¹⁸ raccomandano:

- un target di HbA1c inferiore al 7% (53 mmol/l), che ha una buona evidenza nei confronti della malattia microvascolare ma meno nei confronti degli eventi macrovascolari;
- una glicemia a digiuno inferiore ai 120 mg/dl e post-prandiale inferiore ai 160-180 mg/dl, valutata attraverso automonitoraggio.

Un target inferiore, HbA1c 6,0-6,5%, può essere giustificato nel diabetico con diagnosi recente, lunga attesa di vita, assenza di cardiopatia e scarsa propensione all'ipoglicemia. Negli anziani è preferibile un target di HbA1c tra 7,5 e 8,0% per evitare il rischio di ipoglicemia.

Attività fisica

Una regolare attività fisica si associa a ridotta mortalità, a riduzione degli eventi cardiovascolari⁴³ e neoplasie⁴⁷.

Dati da studi osservazionali e randomizzati suggeriscono che un esercizio di moderata intensità come 30 minuti per cinque giorni alla settimana riduce (25-36%) il rischio di insorgenza di diabete tipo 2⁴. La stessa intensità di esercizio riduce l'HbA1c dello 0,9% nel paziente diabetico¹⁵.

Review e meta-analisi hanno dimostrato che l'attività fisica nei pazienti con cancro è associata a un più basso rischio di mortalità totale, di mortalità cancro-correlata, di recidiva di cancro. I dati provengono per lo più da pazienti con diagnosi di cancro alla mammella⁴⁸ o al colon⁴⁹.

Una meta-analisi su 12.108 pazienti con cancro della mammella ha dimostrato come l'attività fisica post-diagnosi riduce la mortalità cancro-correlata del 34% e la mortalità totale del 41%. Le recidive sono ridotte del 24%⁵⁰. Un'attività fisica compresa tra le tre e le cinque ore alla settimana ottiene il massimo beneficio in termini di riduzione di mortalità e recidiva. L'effetto protettivo era simile sia nelle pazienti normopeso che sovrappeso⁴⁸.

Uno studio osservazionale su 573 donne con diagnosi di cancro del colon-retto riporta una significativa riduzione della mortalità correlata alla neoplasia e totale in quelle che avevano incrementato la loro attività fisica dopo la diagnosi di cancro. Il livello di attività fisica pre-diagnosi non era associato con la mortalità⁴⁹. Il beneficio dell'attività fisica sulla mortalità cancro-correlata è confermato anche in successivi studi⁵¹. Una recente meta-analisi ha incluso 5.299 pazienti che svolgevano attività fisica pre-diagnosi di cancro del colon retto e 6.348 che hanno praticato attività fisica dopo la diagnosi. In entrambe i gruppi si è assistito a una riduzione di mortalità sia totale che cancro-correlata⁵².

Un aspetto di particolare importanza nella prevenzione delle complicanze del trattamento chemioterapico è che l'esercizio fisico preserva la massa corporea, riduce il rischio di caduta, controlla l'ansia e previene i disordini depressivi o il loro peggioramento. Oltre a ciò l'attività fisica migliora la capacità funzionale, riduce il senso di fatica e migliora la qualità di vita^{53,54}. Il personale sanitario dovrebbe quindi incoraggiare l'adozione e il mantenimento di un'attività fisica regolare adeguandola al profilo del paziente.

Il consiglio generale è di intraprendere una moderata attività fisica di tipo aerobico per 150 minuti settimana, ripartita in più sessioni³⁸. In particolare nelle pazienti affette da cancro della mammella è ragionevole, sulle base delle attuali conoscenze, consigliare di evitare l'incremento ponderale e ridurre l'eccesso di peso, in presenza di sovrappeso-obesità, oltre a iniziare o mantenere un moderato livello di attività fisica.

Fumo di sigaretta

Poiché il fumo aumenta il rischio di malattie cardiovascolari, diabete e cancro, a ogni paziente fumatore dovrebbe essere offerto un programma strutturato per la cessazione secondo la strategia "five As"¹⁹.

- A-ASK: identificare in modo sistematico i fumatori in ogni occasione;
- A-ADVISE: raccomandare con forza a tutti i fumatori di smettere;
- A-ASSESS: stabilire il livello di dipendenza del fumatore e quanto è pronto a smettere di fumare;
- A-ASSIST: concordare una strategia per la cessazione del fumo che includa la definizione di una data per smettere, il counseling comportamentale e il trattamento farmacologico;
- A-ARRANGE: predisporre un programma di follow-up.

Iperensione arteriosa

Il trattamento farmacologico deve essere iniziato tempestivamente nei

pazienti con ipertensione di grado 3 e in quelli con ipertensione arteriosa di grado 1 e 2 che presentino un alto rischio cardiovascolare, ad esempio pazienti diabetici senza danno d'organo oppure con rischio tra 5-10% di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni. Atteggiamento analogo si deve applicare nel paziente con rischio molto alto: malattia cardiovascolare già documentata o previsione di una mortalità cardiovascolare a 10 anni maggiore del 10%. Negli altri pazienti i farmaci antipertensivi vanno considerati dopo il fallimento delle misure non farmacologiche¹⁹.

Ad eccezione dei pazienti anziani, per i quali i benefici non sono stati valutati da studi randomizzati, la raccomandazione è di ridurre in tutti i pazienti la pressione arteriosa a valori inferiori ai 140/90 mmHg. Nei pazienti diabetici le linee guida ritengono ragionevole mantenere valori pressori inferiori ai 140/85 mmHg. Tutte le categorie di farmaci antipertensivi sono validi, ma, specie nei soggetti diabetici, in sovrappeso o con proteinuria, dovrebbero essere privilegiati gli inibitori del sistema renina-angiotensina¹⁸.

Dislipidemia

Elevati livelli di colesterolo totale e colesterolo LDL rappresentano uno dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare⁵⁵. L'ipertrigliceridemia⁵⁶ e bassi livelli di colesterolo HDL⁵⁷ sono fattori di rischio cardiovascolare indipendenti.

Nei pazienti con rischio cardiovascolare basso o moderato gli obiettivi raccomandati sono un colesterolo totale inferiore ai 190 mg/dl e un colesterolo LDL inferiore ai 115 mg/dl. Nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato è raccomandato un obiettivo di colesterolo LDL inferiore ai 100 mg/dl, in quelli con rischio cardiovascolare molto elevato inferiore ai 70 mg/dl¹⁹.

Le statine si sono dimostrate efficaci nel ridurre non solo i livelli di colesterolemia, ma anche la morbilità e la mortalità cardiovascolare^{59,60}. Le statine hanno ridotto gli eventi cardiovascolari in tutti i sottogruppi di diabetici nei grandi trial. Una meta-analisi di 14 studi randomizzati dimostra che riducono del 9% la mortalità per tutte le cause e del 21% l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori per ogni mmol/l di abbassamento delle LDL⁶⁰.

Il trattamento con fenofibrati, che diminuiscono i trigliceridi con un piccolo aumento delle HDL, riduce significativamente gli eventi cardiovascolari maggiori, ma non la mortalità cardiovascolare.

Nonostante l'aspirina dimostri chiari benefici nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari⁶¹, l'utilizzo in prevenzione primaria rimane controverso⁶². Nel paziente diabetico, per esempio, a fronte di una riduzione non significativa degli eventi cardiovascolari del 9%, si assiste a un raddoppio delle emorragie maggiori. Sulla base di queste evidenze le linee guida suggeriscono di trattare con aspirina solo i pazienti con rischio cardiovascolare maggiore del 10% a 10 anni e con basso rischio di sanguinamento¹⁸.

L'uso regolare di aspirina è associato a un ridotto rischio di cancro, in particolare del colon. L'evidenza, proveniente da analisi post hoc di studi

retrospettivi⁶³ e da meta-analisi⁶⁴ che hanno dimostrato una riduzione nell'insorgenza del cancro colon-retto (OR 0,66; 95% CI 0,9-1,02)⁶⁵, richiede la conferma in ulteriori studi randomizzati. Considerando l'incidenza di emorragie in corso di aspirina il rapporto rischio-beneficio deve essere comunque attentamente soppesato nel singolo paziente.

Le indicazioni delle società scientifiche convergono sulla necessità di promuovere interventi sullo stile di vita, sia nell'ambito della prevenzione primaria che secondaria delle malattie cardiovascolari, sia nella prevenzione delle neoplasie e delle loro recidive. Attualmente l'investimento in misure sostenibili di prevenzione è nettamente inferiore rispetto ai benefici anche economici che si potrebbero ottenere. La riduzione delle malattie cardiovascolari e delle neoplasie si ottiene tramite interventi individuali, ma passa anche attraverso politiche sanitarie favorevoli al cambiamento degli stili di vita.

Bibliografia

- Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med.* 2007 Jan 18; 356(3):213-5
- Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, et al. 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.
- 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.
- Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan; 16(1):36-46.
- 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.
- Kvaavik E, Batty GD, Ursin G, Huxley R, Gale CR. Influence of individual and combined health behaviors on total and cause-specific mortality in men and women: the United Kingdom health and lifestyle survey. *Arch Intern Med.* 2010 Apr 26; 170(8):711-8.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med.* 2008 Jan 8; 5(1):e12. Erratum in: *PLoS Med.* 2008 Mar 18; 5(3):e70.
- Ghosh S, Murinova L, Trnovec T, et al. Biomarkers linking PCB exposure and obesity. *Curr Pharm Biotechnol.* 2014; 15(11):1058-68.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun; 89(6):2548-56.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Mar 25; 316(2):129-39.
- Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013 Jan; 93(1):359-404.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005 Apr 16-22; 365(9468):1415-28
- Khan MT, Nieuwdorp M, Bäckhed F. Microbial modulation of insulin sensitivity. *Cell Metab.* 2014 Nov 4; 20(5):753-60.
- Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev.* 2015 Jul; 95(3):727-748.
- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care.* 2010 Jul; 33(7):1674-85.
- 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.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005 Oct 25; 112(17):2735-52.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013 Oct; 34(39):3035-87.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine so-

- cieties and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012 Jul; 33(13):1635-701.
20. de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, et al. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol*. 2010 Feb; 11(2):193-203
 21. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev*. 2008 Apr; 88(2):389-419.
 22. Clarke P, Gray A, Legood R, Briggs A, Holman R. The impact of diabetes-related complications on health-care costs: results from the UK prospective diabetes study (UKPDS Study no. 65). *Diabet Med* 2003; 20:442-50.
 23. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *Clin Oncol*. 2007 Sep 1; 25(25):3808-15.
 24. Russo G, Cioffi G, Gori S, et al. ICARO (Italian Cardio-Oncological) Network. Role of hypertension on new onset congestive heart failure in patients receiving trastuzumab therapy for breast cancer. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014 Feb; 15(2):141-6.
 25. Cioffi G, Giorda CB, Chinali M, et al. Analysis of midwall shortening reveals high prevalence of left ventricular myocardial dysfunction in patients with diabetes mellitus: the DYDA study. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19(5):935-43.
 26. Rademakers FE, Rogers WJ, Guier WH, et al. Relation of regional cross-fiber shortening to wall thickening in the intact heart. Three-dimensional strain analysis by NMR tagging. *Circulation* 1994; 89:1174-82.
 27. De Simone G, Devereux RB. Rationale of echocardiographic assessment of left ventricular wall stress and midwall mechanics in hypertensive heart disease. *Eur J Echocardiogr* 2002; 3:192-8.
 28. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jul; 28(7):727-54.
 29. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7:79-108.
 30. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, et al. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1444-51.
 31. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 1190-8.
 32. Ruan Q, Nagueh SF. Usefulness of isovolumic and systolic ejection signals by tissue Doppler for the assessment of left ventricular systolic function in ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 872-5.
 33. Nikitin NP, Loh PH, Silva R, et al. Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2006; 92:775-9.
 34. Cheng H, Force T. Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *Circ Res*. 2010 Jan 8; 106(1):21-34.
 35. Faden G, Faganello G, De Feo S, et al. The increasing detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without overt cardiac disease: Data from the SHORTWAVE study *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Sep; 101(3):309-16.
 36. Cioffi G, Rossi A, Targher G, et al. Usefulness of subclinical left ventricular midwall dysfunction to predict cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2014; 113:1409-14.
 37. Phillips RA, Krakoff LR, Dunaif A, et al. Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and blood pressure in non obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4284-8.
 38. 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.
 39. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 2006 Jul 12; 296(2):193-201.
 40. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248-56.
 41. Renehan AG. Bariatric surgery, weight reduction, and cancer prevention. *Lancet Oncol* 2009; 10: 640-1.
 42. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004; 38:613-619.
 43. European Heart Network. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. 2011.
 44. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Are there specific treatments for the metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr*. 2008 Jan; 87(1):8-11.
 45. Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011; 54: 25-31.
 46. Joost HG. Diabetes and cancer: Epidemiology and potential mechanisms. *Diab Vasc Dis Res*. 2014 Nov; 11(6):390-4.
 47. Colditz GA, Wolin KY, Gehlert S. Applying what we know to accelerate cancer prevention. *Sci Transl Med*. 2012 Mar 28; 4(127):127rv4.
 48. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005 May 25; 293(20):2479-86.
 49. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 1; 24(22):3527-34.
 50. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol*. 2011 Sep; 28(3):753-65.
 51. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med*. 2009 Dec 14; 169(22):2102-8.
 52. Je Y, Jeon JY, Giovannucci EL, Meyerhardt JA. Association between physical activity and mortality in colorectal

- cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer*. 2013 Oct 15; 133(8):1905-13.
53. Lemanne D, Cassileth B, Gubili J. The role of physical activity in cancer prevention, treatment, recovery, and survivorship. *Oncology (Williston Park)*. 2013 Jun; 27(6):580-5.
 54. Garcia DO, Thomson CA. Physical activity and cancer survivorship. *Nutr Clin Pract* 2014 Dec; 29(6):768-79.
 55. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152:1490-1500.
 56. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115:450-8.
 57. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32:1345-61.
 58. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2005-16.
 59. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-96.
 60. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117-25.
 61. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308:81-106.
 62. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012 Feb 13; 172(3):209-16.
 63. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 20; 376(9754):1741-50.
 64. Cole BF, Logan RF, Halabi S, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Feb 18; 101(4):256-66.
 65. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health Technol Assess* 2013; 17(43).

5 Cardiotossicità da ormonoterapia

A. Cardiotossicità nel carcinoma mammario da inibitori dell'aromatasi

Stefania Gori¹, Francesca De Iuliiis², Simona Duranti³, Jennifer Foglietta³, Alessandro Inno¹,
Valentina Sini⁴

Le pazienti affette da carcinoma mammario precoce ormonoresponsivo (presenza di recettori per gli estrogeni e/o per il progesterone $\geq 1\%$, fenotipo molecolare luminale) rappresentano una popolazione di donne candidate a ormonoterapia adiuvante a prognosi spesso favorevole. La principale causa di morte per queste donne non è oncologica ma è conseguente a patologie cardiovascolari (CVD, *cardiovascular disease*) la cui eziologia è multifattoriale (dislipidemia, obesità, diabete mellito, fumo, sedentarietà, ipertensione arteriosa). La patologia cardiovascolare comprende sia quella coronarica (CHD, *coronary heart disease*) sia quella cerebrovascolare (CD, *cerebrovascular disease*), prima causa di morte nelle donne che sopravvivono al cancro mammario¹. Il rischio cardiovascolare può essere aumentato attraverso meccanismi diretti (tipici di alcuni trattamenti chemioterapici, agenti biologici e radioterapia) e indiretti (come avviene per le terapie ormonali)^{2,3}. Sono stati ideati algoritmi e modelli matematici in grado di prevedere il rischio di incorrere in eventi cardiovascolari, di cui i più utilizzati sono il *Framingham Risk Score* (FRS)⁴ (Figura 1) e il *Systematic Coronary Risk Evaluation Score*⁵.

Meccanismo d'azione e indicazioni cliniche

Gli inibitori dell'aromatasi inibiscono la conversione degli androgeni in estradiolo, mediata dall'enzima aromatasi (Figura 2), soprattutto a livello del tessuto adiposo, determinando una profonda soppressione della produzione estrogenica e una conseguente riduzione della concentrazione plasmatica di estrogeni.

Gli inibitori dell'aromatasi di terza generazione si dividono in non steroidei (anastrozolo e letrozolo) e steroidei (exemestane) e sono indicati nel trattamento del carcinoma mammario con recettori estrogenici e/o progestinici positivi in postmenopausa, a scopo adiuvante, neoadiuvante e per la malattia metastatica. Alcuni studi recentemente pubblicati hanno

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

2.U.O. Ginecologia e Senologia - A.O. Policlinico Umberto I di Roma

3.S.C. Oncologia Medica – Ospedale S. Maria della Misericordia di Perugia

4.U.O.C. Chirurgia Senologica - A.O. Policlinico Umberto I di Roma



FRAMINGHAM RISK SCORE to predict 10 year ABSOLUTE RISK of CHD EVENT WEST HERTFORDSHIRE CARDIOLOGY

This risk assessment only applies to assessment for PRIMARY PREVENTION of CHD, in people who do not have evidence of established vascular disease.

Patients who **already** have evidence of vascular disease usually have a >20% risk of further events of over 10 years, and require vigorous **SECONDARY PREVENTION**.

People with a Family History of premature vascular disease and some Asians are at higher risk than predicted. Southern Europeans may have a lower risk in relation to standard risk factors.

STEP 1: Add scores by sex for Age, Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, BP, Diabetes and Smoking. (If HDL unknown, assume 1.1 in Males, 1.4 in Females)

Age		Total Cholesterol		HDL Cholesterol		Systolic BP					Diastolic BP		Diabetes		Smoking		
M	F	M	F	M	F	Male	<80	80-84	85-89	90-99	≥100	No	M	F	No	M	F
30-34	-1 - 9	< 4.1	-3 - 2	< 0.9	2 5	<120	0	0	1	2	3	No	0	0	No	0	0
35-39	0 - 4	4.1 - 5.1	0 0	0.9 - 1.16	1 2	120-129	0	0	1	2	3	Yes	2	4	Yes	2	2
40-44	1 0	5.2 - 6.2	1 1	1.17 - 1.29	0 1	130-139	1	1	1	2	3						
45-49	2 3	6.3 - 7.1	2 1	1.30 - 1.55	0 0	140-159	2	2	2	2	3						
50-54	3 6	>7.2	3 3	≥1.56	-2 - 3	≥160	3	3	3	3	3						
55-59	4 7					Female <80 80-84 85-89 90-99 ≥100											
60-64	5 8					<120	-3	0	0	2	3						
65-69	6 8					120-129	0	0	0	2	3						
70-74	7 8					130-139	0	0	0	2	3						
						140-159	2	2	2	2	3						
						>160	3	3	3	3	3						

If Systolic and Diastolic BP fall into different categories, use score from higher category

Categorisation of 10 year Risk of CHD Event	
Very Low risk	< 10%
Low risk	< 15%
Moderate risk	15-20%
High risk	> 20%

STEP 2: Use total score to determine Predicted 10 year Absolute Risk of CHD Event (Coronary Death, Myocardial Infarction, Angina) by sex

Total Score	≤-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	≥17
10 year Risk: Male	<2%	3%	3%	4%	5%	7%	8%	10%	13%	16%	20%	25%	31%	37%	45%	53%	53%	53%	53%	
10 year Risk: Female	<1%	2%	2%	3%	3%	4%	4%	5%	6%	7%	8%	10%	11%	13%	15%	18%	20%	24%	>27%	

STEP 3: Compare Predicted 10 year Absolute Risk with "Average" and "Ideal" 10 year Risks, to give Relative Risks

Age	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74
"Average" Male	3%	5%	7%	11%	14%	16%	21%	25%	30%
"Ideal" Male	2%	3%	4%	4%	6%	7%	9%	11%	14%
"Average" Female	< 1%	< 1%	2%	5%	8%	12%	12%	13%	14%
"Ideal" Female	< 1%	1%	2%	3%	5%	7%	8%	8%	8%

"Ideal" risk represents
Total Cholesterol = 4.1 - 5.1
HDL = 1.2 (Male), 1.4 (Female)
BP < 120/80
No Diabetes, Non Smoker

People with an absolute risk of >30% should be considered for treatment with a Statin to achieve a Total Cholesterol <5 and/or LDL cholesterol <3

People with an absolute risk of >15% should be considered for treatment with anti-hypertensives to achieve a BP ideally ≤140/90

FIGURA 1. Framingham Risk score⁴

valutato l'impiego degli inibitori dell'aromatasi anche nel trattamento delle pazienti in premenopausa in associazione a LHRH (luteinizing hormone releasing hormone)-analoghi⁶⁻⁸.

Trattamento adiuvante

Gli inibitori dell'aromatasi in pazienti affette da carcinoma mammario operato in postmenopausa possono essere somministrati secondo una modalità *upfront* (cioè dall'inizio del trattamento ormonale)^{9,10}, per una durata di 5 anni (letrozolo o anastrozolo) in monoterapia (in Italia exemestane non può essere utilizzato in questa modalità), oppure in sequenza dopo 2-3 anni di tamoxifene, per una durata di 3-2 anni (strategia *switch*). Le donne che raggiungono uno stato postmenopausale dopo 5 anni di terapia con tamoxifene e possono beneficiare di un ulteriore trattamento ormonale adiuvante con letrozolo per ulteriori 5 anni (strategia *extended*) (cioè dopo 5 anni di tamoxifene)¹¹⁻¹³.

Due studi clinici randomizzati di fase III hanno dimostrato la superiorità degli inibitori dell'aromatasi (strategia *upfront*) rispetto al tamoxifene in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS, *disease free survival*): con

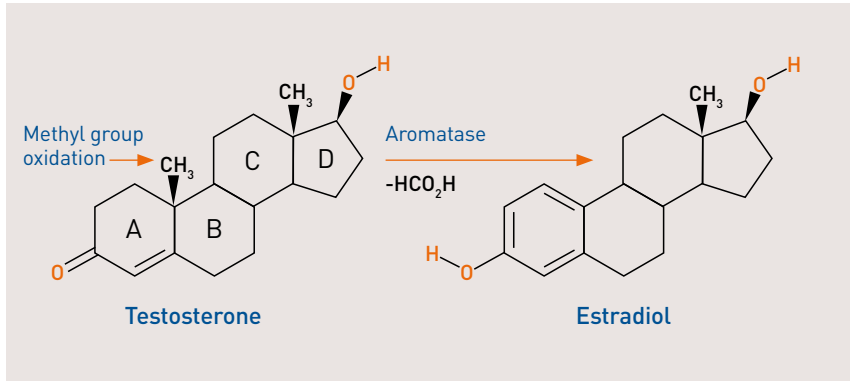


FIGURA 2. Meccanismo d'azione dell'enzima aromatasi

letrozolo nello studio BIG 1-98⁹ e con anastrozolo nello studio ATAC¹⁰. Non è stato invece dimostrato per nessuno di questi un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale rispetto al tamoxifene. Gli inibitori dell'aromatasi sono considerati il trattamento di scelta in post-menopausa in pazienti con carcinoma mammario con recettori ormonali positivi e il tamoxifene è prescritto nel caso in cui gli inibitori dell'aromatasi siano controindicati o in caso di rifiuto della paziente.

In merito alla strategia *switch*, cinque studi randomizzati hanno confrontato tamoxifene per 5 anni con una strategia sequenziale di tamoxifene per 2-3 anni seguito da inibitore dell'aromatasi per 3-2 anni (IES, ABCSG-8, ARNO 95, N-SAS BC03, ITA). Il vantaggio assoluto in DFS è risultato significativo in tutti gli studi eccetto lo studio N-SAS BC03, con valori variabili dall'1,9 al 4%¹⁴⁻¹⁸. Fa eccezione lo studio ITA che, con casistica meno numerosa, ha raggiunto un vantaggio assoluto in DFS del 10,5%. In termini di sopravvivenza globale (OS, *overall survival*), invece, un vantaggio significativo (2,6% assoluto) secondo l'analisi "*intention to treat*" è stato osservato solo nello studio ARNO 95¹⁶ e in alcuni sottogruppi dello studio IES e ABCSG-8^{14,15}. La meta-analisi di questi studi di strategia *switch*, escluso l'N-SAS BC03, ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in DFS a 8 anni pari al 3,4% e in OS a 8 anni pari al 2,2%¹⁹.

Lo studio TEAM ha invece confrontato exemestane per 5 anni rispetto a tamoxifene per 2,5-3 anni seguito da exemestane per 5 anni totali; a un follow-up di 5,1 anni non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in termini di DFS²⁰.

Tre studi, MA-17, ABCSG 6a, NSABP-B33, hanno valutato la possibilità di una strategia *extended* con inibitore dell'aromatasi dopo 5 anni di tamoxifene¹¹⁻¹³. Nello studio MA-17, in particolare, la somministrazione di letrozolo per 5 anni dopo 4,5-6 anni di terapia adiuvante con tamoxifene rispetto a placebo, a un follow-up di 30 mesi, ha evidenziato un vantaggio assoluto in DFS del 4,6% a favore di letrozolo; letrozolo ha determinato anche una riduzione del rischio di morte ma solo nel gruppo di pazienti con linfonodi positivi²¹.

In premenopausa la somministrazione di inibitori dell'aromatasi non è in grado di sopprimere adeguatamente la sintesi ovarica di estrogeni e può associarsi allo sviluppo di patologia ovarica benigna. Le pazienti che sono in premenopausa o perimenopausa alla diagnosi dovrebbero essere pertanto trattate sempre con tamoxifene per 5 anni (da estendere eventualmente a 10 anni, secondo quanto riportato dai recenti studi ATLAS e aTTOM, valutando il rapporto danno/beneficio nella singola donna)^{22,23}. Le donne che raggiungono uno stato postmenopausale dopo 5 anni di terapia con tamoxifene possono beneficiare di un ulteriore trattamento ormonale adiuvante con letrozolo per ulteriori 5 anni (strategia *extended*)¹¹⁻¹³. È necessaria una valutazione completa dello stato menopausale con dosaggi ripetuti di FSH, LH, estradiolo e progesterone per accertarsi nel modo più accurato possibile dello stato postmenopausale. Nelle pazienti in premenopausa in cui l'utilizzo di tamoxifene è controindicato o in caso di tossicità inaccettabile si può utilizzare LHRH-analogo in monoterapia oppure in combinazione con un inibitore dell'aromatasi: in quest'ultimo caso, LHRH-analogo deve essere somministrato per tutta la durata di somministrazione dell'inibitore dell'aromatasi.

È stata effettuata una analisi congiunta di due ampi studi randomizzati di fase III di terapia endocrina adiuvante nel carcinoma mammario ormonosensibile (studio SOFT: soppressione ovarica + tamoxifene vs soppressione ovarica + exemestane; studio TEXT: tamoxifene vs soppressione ovarica + tamoxifene vs soppressione ovarica + exemestane), includendo circa 4.700 pazienti che erano state trattate nell'ambito dei due studi con soppressione ovarica + tamoxifene o soppressione ovarica + exemestane⁸. Tale analisi congiunta è stata condotta al fine di testare l'ipotesi di superiorità della combinazione exemestane + soppressione ovarica rispetto a tamoxifene + soppressione ovarica. A un follow-up mediano di 68 mesi, exemestane + soppressione ovarica ha determinato un vantaggio assoluto in termini di DFS del 4% rispetto a tamoxifene + soppressione ovarica (DFS a 5 anni pari al 91,1% vs l'87,3%).

Non è stato riscontrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di OS a 5 anni (95,9% vs 96,6%), *end-point* secondario dell'analisi e valutato a un follow-up troppo breve. L'analisi condotta nell'ambito dello studio SOFT per valutare la superiorità di tamoxifene + soppressione ovarica, rispetto al solo tamoxifene nelle donne in premenopausa, non ha evidenziato vantaggi statisticamente significativi in DFS⁷. Tuttavia, nel sottogruppo di donne in premenopausa pretrattate con chemioterapia adiuvante (perché a maggior rischio di ripresa), l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene riduce in maniera significativa il rischio di morte. Inoltre, nelle pazienti con età ≤ 35 anni (la maggior parte delle quali pretrattate con chemioterapia), la combinazione soppressione ovarica + tamoxifene aumenta la sopravvivenza libera da malattia rispetto al tamoxifene da solo⁷.

Trattamento endocrino primario

La terapia endocrina primaria con antiaromatasi è un'opzione possi-

bile in postmenopausa ed è generalmente proposta a pazienti con diagnosi di carcinoma mammario con espressione dei recettori ormonali, inoperabile o di grandi dimensioni alla presentazione, oppure con controindicazioni alla chirurgia e/o alla chemioterapia, monitorando regolarmente la risposta clinica.

Il fine del trattamento endocrino primario consiste nel convertire i tumori non operabili in operabili e nell'aumentare la probabilità di una chirurgia conservativa per le pazienti candidate alla mastectomia al momento della diagnosi (studio PROACT²⁴, IMPACT²⁵, PO24²⁶).

Trattamento in fase metastatica

Nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico con recettori ormonali positivi in postmenopausa non pretrattate con ormonoterapia adiuvante o con malattia metastatica all'esordio, gli inibitori dell'aromatasi sono considerati la terapia di prima scelta²⁷⁻²⁹.

Se già pretrattate in adiuvante o in fase metastatica con un inibitore dell'aromatasi non steroideo, deve essere preso in considerazione un trattamento con exemestane ed everolimus³⁰ o fulvestrant³¹.

Nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico in premenopausa, già trattate in adiuvante o in prima linea metastatica con tamoxifene (+/- LHRH-analogo), il trattamento di scelta è rappresentato dall'inibitore dell'aromatasi + LHRH-analogo^{32,33}.

Meccanismi fisiopatologici di cardiotoxicità

Gli estrogeni sono sempre stati considerati ormoni che regolano l'attività riproduttiva femminile. In realtà possono esercitare un ampio spettro di azioni biologiche anche in altri tessuti e organi: in particolare sul tessuto osseo, sul sistema immunitario, sul sistema nervoso centrale e sul sistema cardiovascolare.

Pertanto, per comprendere la cardiotoxicità secondaria all'assunzione degli inibitori dell'aromatasi, è utile chiarire gli effetti protettivi degli estrogeni sul sistema cardiovascolare, come emerge da dati sperimentali e studi epidemiologici.

L'incidenza delle patologie cardiovascolari differisce significativamente tra uomini e donne e, tra le cause di questa differenza, vi è la diversa esposizione ai fattori di rischio e agli stimoli ormonali. L'incidenza dell'aterosclerosi è bassa nelle donne in premenopausa, aumenta in postmenopausa e si riduce ai livelli premenopausali nelle donne in postmenopausa che ricevono terapia estrogenica. Gli effetti protettivi degli estrogeni sul sistema cardiovascolare sono attribuiti sia al loro ruolo sulla concentrazione dei lipidi sierici, che alla loro azione diretta a livello dei vasi sanguigni (Figura 3). In particolare a livello dei vasi sanguigni gli estrogeni aumentano la vasodilatazione e inibiscono la risposta al danno e lo sviluppo di aterosclerosi³⁴.

Gli estrogeni agiscono sulle concentrazioni dei lipidi sierici, sui sistemi di coagulazione e fibrinolisi, sui sistemi anti-ossidanti e sulla produzione di molecole vasoattive (come ossido nitrico e prostaglandine), sistemi che

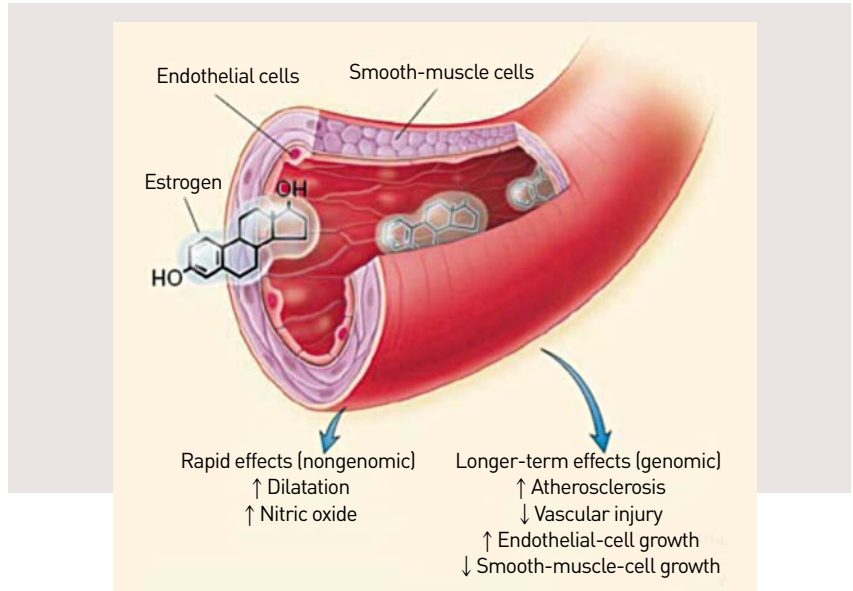


FIGURA 3. Effetti diretti degli estrogeni sui vasi sanguigni. L'endotelio vascolare e le cellule della muscolatura liscia esprimono i recettori degli estrogeni. Gli estrogeni agiscono rapidamente come vasodilatatori e con un meccanismo d'azione più lento inibiscono la risposta al danno vascolare e prevengono l'aterosclerosi, tramite un'azione diretta sulle cellule endoteliali vascolari e sulle cellule della muscolatura liscia. Gli effetti rapidi sulla parete dei vasi sanguigni sembrano avvenire senza modifiche nell'espressione genica ("effetti non genomici"), mentre gli effetti più tardivi coinvolgono modifiche nell'espressione genica ("effetti genomici").

possono influenzare lo sviluppo di patologie vascolari. I meccanismi d'azione degli estrogeni su tali sistemi sono elencati nella Tabella 1.

La riduzione della sintesi degli estrogeni indotta dagli inibitori dell'aromatasi potrebbe, di conseguenza, aumentare il rischio di malattie cardiovascolari.

Negli studi clinici condotti in fase adiuvante in pazienti in postmenopausa è stato evidenziato un incremento statisticamente non significativo degli eventi cardiovascolari nei bracci di trattamento con inibitori dell'aromatasi rispetto ai bracci di trattamento con tamoxifene, probabilmente dovuto sia alla riduzione dell'estradiolo circolante che all'alterazione del metabolismo lipidico.

Il tamoxifene appartiene alla classe dei SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulators*) e ha una duplice attività agonista/antagonista che permette un'azione cardioprotettiva grazie alla sua attività simil-estrogenica (agonista sul recettore alfa) con diminuzione dei livelli del colesterolo LDL e dell'omocisteina. Una meta-analisi condotta su dodici studi di confronto tra tamoxifene e placebo ha rilevato una ridotta incidenza di morte per infarto miocardico (HR = 0,62; IC 95% 0,41-0,93)³⁵ nel braccio di pazienti trattate con tamoxifene. Tali dati sono stati confermati dalla meta-analisi di Oxford: nel gruppo delle pazienti trattate con tamoxifene in adiuvante si è

Prodotto genico	Ruolo fisiologico o fisiopatologico
Geni regolati dagli estrogeni (cellule vascolari)	
Prostaciclina sintasi	Vasodilatazione
Ossido nitrico sintasi endoteliale	Vasodilatazione
Ossido nitrico sintasi inducibile	Vasodilatazione in risposta al danno vascolare
Endotelina-1	Vasocostrizione
Collagene	Formazione di matrice vascolare
Metalloproteinasi	Rimodellamento di matrice vascolare
E-selectina	Adesione cellulare
Molecole di adesione delle cellule vascolari	Adesione cellulare
Fattore di crescita vascolare endoteliale	Angiogenesi e proliferazione delle cellule endoteliali
Geni regolati dagli estrogeni (cellule non vascolari)	
Geni correlati alla crescita e allo sviluppo	
Transforming growth factor β	Guarigione delle ferite
Epidermal growth factor receptor	Crescita cellulare in risposta al danno vascolare
Platelet-derived growth factor	Crescita cellulare in risposta al danno vascolare
Flt-4 tyrosine kinase	Angiogenesi e proliferazione delle cellule endoteliali
Geni correlati alla coagulazione e alla fibrinolisi	
Tissue factor	Emostasi in risposta alla trombosi
Fibrinogeno	Emostasi in risposta alla trombosi
Proteina S	Emostasi in risposta alla trombosi
Fattore VII della coagulazione	Emostasi in risposta alla trombosi
Fattore XII della coagulazione	Emostasi in risposta alla trombosi
Inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno	Emostasi in risposta alla trombosi
Attivatore del plasminogeno tissutale	Fibrinolisi
Antitrombina III	Anticoagulazione
Geni correlati al segnale e miscellanea	
Recettore degli estrogeni α	Regolazione ormonale ed espressione genica
Recettore degli estrogeni β	Regolazione ormonale ed espressione genica
Monocyte chemotactic protein 1	Reclutamento di monociti e aterosclerosi
Canali cardiaci del potassio	Conduzione cardiaca
Contessina 43	Conduzione cardiaca
Leptina	Metabolismo dei grassi e obesità
Apolipoproteine A, B, D, E e Lp	Metabolismo lipidico e aterosclerosi
Angiotensin-converting enzyme	Vasocostrizione
Angiotensin II receptor tipo I	Vasocostrizione

TABELLA 1. Geni regolati dagli estrogeni di potenziale importanza sulla fisiologia e fisiopatologia vascolare

osservato un minor numero di morti per cause cardiache rispetto a quelle registrate nel gruppo delle pazienti trattate con placebo; la differenza di eventi è al limite della significatività statistica (tamoxifene: 120 eventi, placebo: 132 eventi, $p = 0,06$)³⁶.

Al contrario del tamoxifene, gli inibitori dell'aromatasi influiscono negativamente sul livello di colesterolo sierico. Questo può determinare a lungo termine un significativo incremento del rischio cardiovascolare, soprattutto nelle pazienti con comorbidità quali ipertensione arteriosa, diabete mellito e obesità³⁷. Dobbiamo inoltre considerare che le pazienti arruolate negli studi clinici rappresentano una popolazione selezionata, diversa da quella della pratica clinica, in quanto di solito vengono escluse dalla randomizzazione le donne con comorbidità cardiovascolari severe.

Riguardo agli eventi cerebrovascolari, embolia polmonare e trombosi venose profonde, invece, si è vista una netta prevalenza nei bracci di trattamento con tamoxifene rispetto ai bracci di trattamento con inibitori dell'aromatasi.

Dati interessanti riguardo l'alterazione del profilo lipidico in corso di terapia con antiaromatasi emergono dallo studio MA-17, in cui le pazienti che avevano assunto tamoxifene per 5 anni venivano randomizzate a proseguire il trattamento con placebo oppure con letrozolo. Lo studio MA-17, a un follow-up di 2,5 anni, ha dimostrato un'incidenza simile di eventi cardiovascolari tra i due bracci di trattamento (5,8% letrozolo vs 5,6% placebo)¹¹. Il 60% delle morti sono state non-cancro correlate e di queste il 72% riguardava ultra settantenni. Uno studio prospettico ancillare dello studio MA-17, condotto su 340 pazienti con profilo lipidico nella norma, prevedeva il controllo periodico di colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi e lipoproteina A dopo sei mesi di terapia, dopo un anno e successivamente ogni anno dopo il termine del trattamento. Non si sono osservate modifiche particolari nel profilo lipidico anche se è necessario tenere in considerazione il fatto che queste pazienti sono state trattate in precedenza con tamoxifene per cinque anni e questo potrebbe aver giocato un ruolo importante nel mantenimento di un determinato profilo lipidico³⁸.

Nel setting adiuvante un ulteriore studio ha confrontato l'exemestane rispetto a placebo³⁹, senza dimostrare un aumento dell'incidenza degli eventi cardiaci né una disregolazione del profilo lipidico (con l'eccezione di una lieve riduzione dei livelli di HDL), né un'alterazione dei fattori della coagulazione o dei livelli di omocisteina.

La maggior parte degli studi sugli effetti degli inibitori dell'aromatasi a livello cardiovascolare, tuttavia, deriva da studi di confronto non con placebo ma con altri agenti ormonali e i risultati più interessanti derivano dagli studi di terapia adiuvante, in cui è necessario distinguere la strategia *upfront* dalla strategia di *switch*.

I principali studi clinici che hanno confrontato l'utilizzo di antiaromatasi *upfront* rispetto al tamoxifene sono stati lo studio ATAC¹⁰ e lo studio BIG 1-98⁹. Nello studio ATAC, che ha confrontato 5 anni di anastrozolo rispetto a tamoxifene per la stessa durata, la valutazione degli effetti car-

diovascolari e la definizione del rischio cardiaco non erano tra gli obiettivi principali dello studio e sono stati retrospettivamente analizzati in base ai *self report* delle pazienti a discrezione degli sperimentatori. Pertanto l'attendibilità di tali dati risulta estremamente discutibile. A un follow-up di 68 mesi si evidenziava una maggiore incidenza di ipercolesterolemia (9% vs 3%; $p < 0,0001$) e di ipertensione arteriosa (13% vs 11%) nel braccio con anastrozolo rispetto al braccio con tamoxifene⁴⁰ e una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari ischemici (soprattutto angina pectoris) la cui differenza non era statisticamente significativa (4% vs 3%)³⁹.

Gli eventi cerebrovascolari sono stati invece meno numerosi nel braccio con anastrozolo rispetto al braccio con tamoxifene (2% vs 3%) così come gli eventi tromboembolici (3% vs 5%). L'incidenza delle morti per eventi cardiovascolari è risultata sostanzialmente sovrapponibile nei due bracci di trattamento (2% nel braccio anastrozolo vs 1% nel braccio tamoxifene al follow-up a 68 mesi e 2% vs 2%, rispettivamente, al follow-up a 100 mesi)³⁹, per cui si può concludere che, nonostante i *bias* di fondo della metodologia dello studio, non si evince alcuna differenza statisticamente significativa nella mortalità per eventi cardiovascolari nelle pazienti trattate con anastrozolo rispetto alle pazienti trattate con tamoxifene.

Nello studio BIG 1-98, che ha confrontato letrozolo con tamoxifene per cinque anni (quattro bracci totali di trattamento, due che prevedevano la strategia *upfront* e due la strategia sequenziale con tamoxifene seguito da letrozolo oppure letrozolo seguito da tamoxifene) gli eventi cardiovascolari e in particolare il profilo lipidico delle pazienti, sono stati registrati e valutati sistematicamente ogni 6 mesi. A un follow-up mediano di 25,8 mesi è stata riscontrata un'ipercolesterolemia nel 43,3% delle pazienti trattate con letrozolo e nel 19,2% delle pazienti trattate con tamoxifene ma per lo più si trattava di colesterolemia di basso grado⁴¹.

Il cambiamento medio dei livelli di colesterolo nelle pazienti nel braccio con letrozolo risultava stabile a 6, 12 e 24 mesi, mentre si riduceva nel braccio con tamoxifene a ogni valutazione (-12%, -13,5% e -14,1% rispettivamente). In totale il 35,1% delle pazienti del braccio con letrozolo ha riportato ipercolesterolemia di lieve entità (grado G1) rispetto al 17,3% delle pazienti del braccio con tamoxifene⁴⁰. A un follow-up di 51 mesi nell'analisi per sottogruppi effettuata nei bracci con la monoterapia con letrozolo rispetto a tamoxifene, veniva confermata una maggiore incidenza di ipercolesterolemia prevalentemente di grado 1 e 2 nel braccio con letrozolo rispetto al braccio con tamoxifene (50,6% vs 24,6%)⁴².

Riguardo agli eventi tromboembolici, così come nell'ATAC, è stata osservata una minor incidenza nel braccio trattato con letrozolo rispetto a quello con tamoxifene (1,5% vs 3,5%) ma uguale incidenza di eventi cerebrovascolari (1% vs 1%)⁴³. In generale, a un follow-up di 31 mesi, il numero di eventi cardiovascolari di qualsiasi tipo secondo i criteri CTCAE v2 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v 2*), sono risultati sovrapponibili nei due bracci (4,8% con letrozolo vs 4,7% con tamoxifene). Gli eventi cardiovascolari di grado 3-5 sono stati

più frequenti nel braccio con letrozolo (2,4% vs 1,4%, $p = 0,001$), ma rari in entrambi i bracci di trattamento⁴⁴.

Sia l'incidenza di ischemia miocardica grado 3-5 (1,1% vs 0,7%) che di insufficienza cardiaca grado 3-5 (0,7% vs 0,3%) risultavano più elevate nel braccio con letrozolo, in maniera non statisticamente significativa. Dall'analisi per sottogruppi ristretta ai soli bracci in monoterapia con letrozolo vs tamoxifene, a 51 mesi di follow-up, si evince che nonostante nel braccio con letrozolo sia riportata una maggior incidenza di eventi cardiotossici, questa non raggiunge mai la significatività statistica nel confronto con il braccio con solo tamoxifene⁴¹.

Per quanto riguarda l'exemestane, gli studi TEAM (*Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter*) e IES ne hanno valutato l'efficacia in adiuvante e il profilo di tossicità cardiovascolare in confronto al tamoxifene. Nello studio TEAM²⁰, che confrontava l'exemestane per 5 anni verso la sequenza tamoxifene per 2,5-3 anni seguito da exemestane fino a completare 5 anni complessivi di trattamento, è stato segnalato un incremento statisticamente significativo dell'incidenza di ipertensione di tutti i gradi nel gruppo exemestane rispetto al gruppo con strategia sequenziale tamoxifene seguito da exemestane (5% vs 6%, $p = 0,0003$) e un'incidenza di eventi cardiovascolari (comprese aritmie e ischemia e infarto miocardico) sostanzialmente sovrapponibile tra i due gruppi, fatta eccezione per l'insufficienza cardiaca, che è risultata più frequente nel braccio exemestane (1% vs < 1%). Si evince, inoltre, un incremento statisticamente significativo dell'incidenza di iperlipemia nel gruppo exemestane (3% versus 5%).

Nello studio IES¹⁴, che ha confrontato dopo due o tre anni di tamoxifene, la terapia adiuvante con exemestane verso la prosecuzione con tamoxifene fino a cinque anni complessivi di trattamento, a un follow-up di 55,7 mesi l'incidenza di eventi cardiovascolari è risultata sostanzialmente sovrapponibile tra i due gruppi. L'incidenza di ipercolesterolemia è risultata più elevata nel braccio con exemestane rispetto al braccio con tamoxifene (7,2 % vs 6,0%) pur senza raggiungere la significatività statistica⁴⁵. Gli eventi tromboembolici erano minori nel braccio che prevedeva uno *switch* a exemestane dopo tamoxifene rispetto al braccio con il solo tamoxifene (1,2% vs 2,3%), mentre gli eventi cerebrovascolari erano simili in entrambi i gruppi di trattamento.

Uno studio italiano di fase III multicentrico randomizzato (GIM3/FATA) ha confrontato il trattamento endocrino con letrozolo, anastrozolo o exemestane per 5 anni (strategia *upfront*) o sequenziale dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifen (strategia *switch*) come terapia adiuvante in pazienti con carcinoma mammario operato in postmenopausa con la DFS come end-point principale. Per quanto riguarda i dati di *safety* è emerso che l'evento avverso cardiovascolare più frequentemente riscontrato in tutti i bracci è stato l'ipertensione arteriosa, per lo più di grado 1 e 2. Sono in corso valutazioni della tossicità cardiovascolare in relazione all'indice di massa corporea (BMI) superiore o inferiore a 25.

Discussione

Ricordando l'effetto comprovato di cardioprotezione del tamoxifene, l'aumentata morbilità cardiovascolare osservata nei bracci di trattamento con inibitori dell'aromatasi rispetto a quella del braccio con tamoxifene, potrebbe essere la conseguenza del venir meno dell'effetto cardioprotettivo del tamoxifene, piuttosto che della cardiotossicità degli inibitori dell'aromatasi.

Riguardo ai tre diversi inibitori dell'aromatasi possiamo dire che essi determinano una riduzione dell'attività aromatasica e, conseguentemente, degli estrogeni circolanti, in maniera qualitativamente e quantitativamente differente (Tabella 2)⁴⁶.

La seconda considerazione riguarda i dati disponibili in merito all'impatto che gli inibitori dell'aromatasi hanno in termini di modifiche del profilo lipidico. Secondo uno studio di confronto tra gli inibitori dell'aromatasi, anastrozolo, letrozolo, exemestane, sull'impatto in termini di assetto lipidico (studio LEAP)⁴⁷ è stato rilevato che exemestane tende a incrementare il rapporto LDL/HDL rispetto ad anastrozolo e letrozolo. Questo è legato essenzialmente alla riduzione dei livelli di colesterolo HDL indotta da exemestane. Sempre exemestane tende a incrementare il rapporto Apolipoproteina B: Apolipoproteina A1; l'incremento di questo rapporto è riconosciuto come un indicatore di aumentato rischio coronarico. Allo stesso tempo anastrozolo e letrozolo incrementano in misura maggiore i livelli di trigliceridi rispetto a exemestane. Comunque la maggior parte degli studi ha confrontato gli inibitori dell'aromatasi con tamoxifene e conseguentemente le differenze osservate potrebbero essere legate alla mancanza dell'effetto del tamoxifene che riduce il colesterolo LDL e aumenta il colesterolo HDL. Infatti le differenze più significative in termini di ipercolesterolemia tra tamoxifene e inibitori dell'aromatasi si sono verificate negli studi di strategia *upfront* e questo come possibile effetto della mancata assunzione di tamoxifene.

Quindi, tutti gli inibitori dell'aromatasi (non steroidei e steroidei) hanno un profilo di cardiotossicità simile, opposto a quello del tamoxifene. Sebbene sia stato suggerito un effetto dell'exemestane meno negativo sul metabolismo lipidico (addirittura positivo sulla trigliceridemia), non ci sono ad oggi studi validi di confronto che possano affermare con certezza questo dato².

Inibitore dell'aromatasi	Inibizione attività anti-aromatasi	Soppressione estrone	Soppressione estradiolo	Soppressione estrone solfato
Anastrozolo	97,3%	81%	84,9%	93,5%
Letrozolo	99,1%	84,3%	87,8%	98%
Exemestane	97,9%	94,5%	92,2%	93,2%

TABELLA 2. Diverso grado di inibizione dell'aromatasi con conseguente diverso rischio teorico di tossicità cardiovascolare⁴⁶.

Il letrozolo e l'exemestane sono gli unici agenti ormonali valutati rispetto al placebo^{37,38} che non hanno riportato differenze statisticamente significative riguardo il profilo lipidico né riguardo la mortalità e morbilità cardiovascolare a lungo termine. Non è chiaro se l'effetto sul metabolismo lipidico si esaurisca con la fine del trattamento ormonale o persista a lungo termine e con quali meccanismi.

Una considerazione importante da fare è cercare di chiarire il motivo per cui gli antiaromatasi diano un vantaggio in termini di DFS ma non di

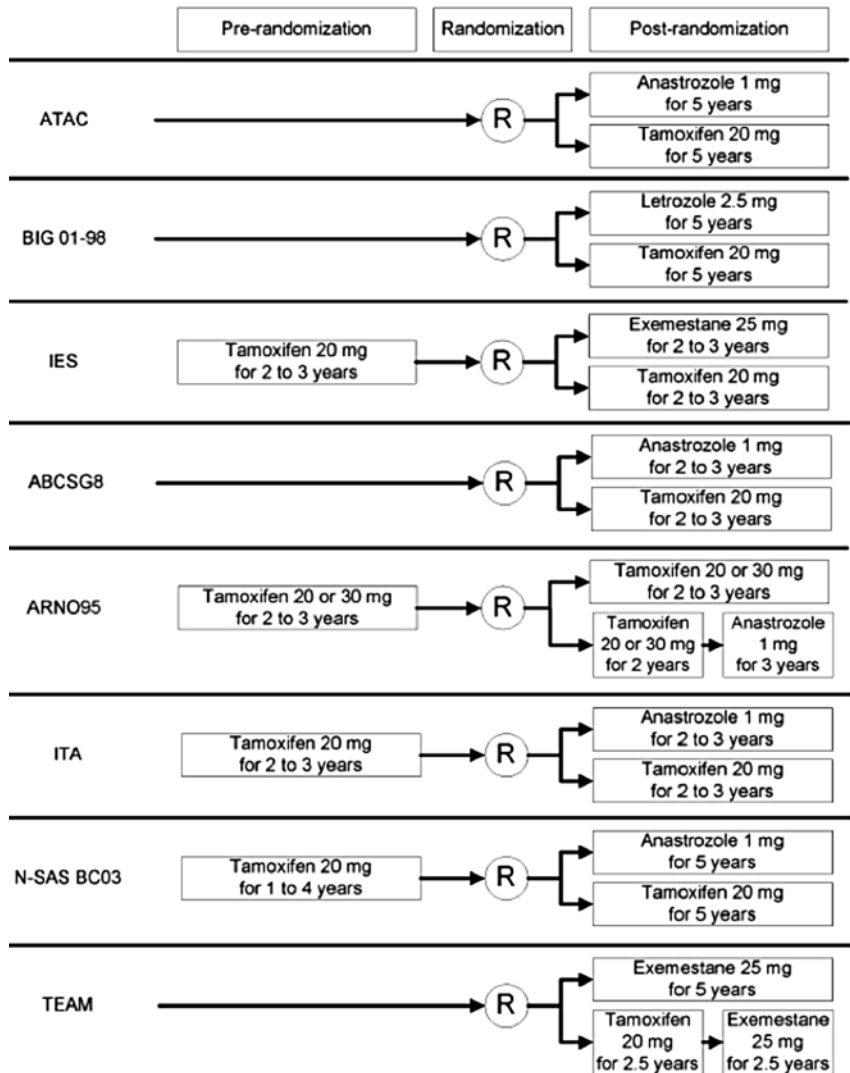


FIGURA 4. Studi inclusi nella meta-analisi per valutare la tossicità degli inibitori dell'aromatasi rispetto a tamoxifene².

OS. A tal proposito, è stata pubblicata una meta-analisi², che ha analizzato sette studi randomizzati con oltre 30.000 pazienti arruolate (Figura 4) al fine di valutare se la tossicità degli inibitori dell'aromatasi rispetto al tamoxifene potesse spiegare il vantaggio dei primi in termini di DFS ma non in OS. Gli studi sono stati suddivisi in tre gruppi secondo la strategia *upfront* (ATAC e BIG 1-98), piuttosto che di *switch* tamoxifene ad antiaromatasi rispetto a tamoxifene (ABCSG8/ARNO 95, IES, ITA, N-SAS BC03), *switch* tamoxifene ad antiaromatasi rispetto ad antiaromatasi (TEAM).

In merito alle complicanze cardiovascolari è emerso che una più duratura somministrazione di antiaromatasi è associata a un incremento della probabilità di sviluppare una patologia cardiovascolare rispetto al tamoxifene. Infatti, l'analisi combinata dei due studi che valutava gli inibitori dell'aromatasi *upfront* vs il tamoxifene *upfront* (ATAC e BIG 1-98) ha mostrato un'associazione statisticamente significativa tra l'utilizzo degli antiaromatasi e il rischio cardiovascolare. L'analisi combinata degli studi che valutava la strategia *switch* vs tamoxifene *upfront* (ABCSG8/ARNO 95, IES, ITA, N-SAS BC03) ha mostrato un'associazione non statisticamente significativa tra l'utilizzo di antiaromatasi e le patologie cardiovascolari. Infine, lo studio (TEAM) che valutava la strategia *switch* vs antiaromatasi *upfront* ha mostrato un'associazione tra la somministrazione di antiaromatasi e le patologie cardiovascolari (in particolare ipertensione e insufficienza cardiaca) (Figura 5). In termini assoluti il 4,2% dei pazienti nel gruppo antiaromatasi e il 3,4% dei pazienti nel gruppo tamoxifene hanno avuto problematiche di natura cardiovascolare. Dallo studio emerge, inoltre, che una più lunga esposizione ad antiaromatasi è correlata in maniera statisticamente significativa a un incremento del tasso di ipercolesterolemia rispetto al tamoxifene.

In merito alla probabilità di trombosi venosa profonda è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa della probabilità di sviluppare tale complicanza con antiaromatasi rispetto al tamoxifene e che

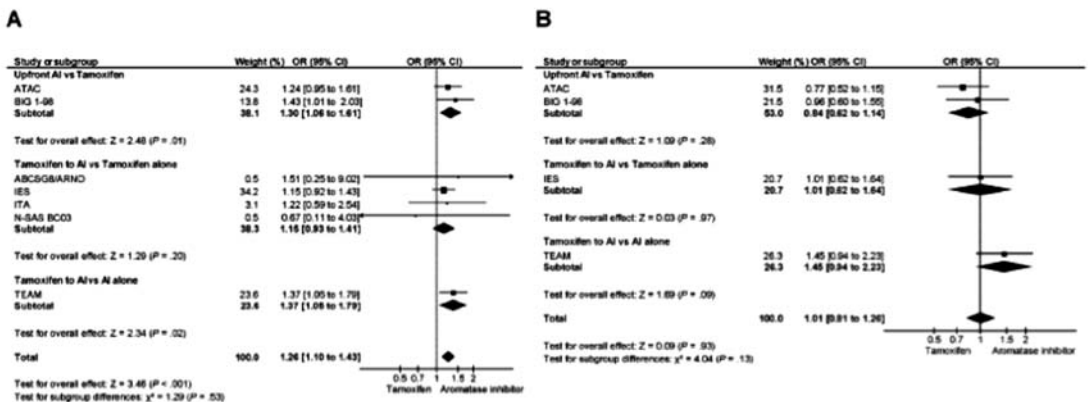


FIGURA 5 Forrest plot con gli odds ratio degli eventi avversi cardiovascolari (A) degli studi di confronto tra tamoxifene e inibitori dell'aromatasi (meta-analisi di Amir e colleghi)².

nel sottogruppo *switch* vs antiaromatasi *upfront* il rischio relativo dovuto al tamoxifene non è ridotto.

Non emergono, invece, differenze statisticamente significative in merito al rischio di complicanze cerebrovascolari. Si può pertanto ipotizzare che la mancanza di vantaggio in termini di OS possa essere ascrivibile alla tossicità cumulativa degli antiaromatasi.

Il rischio cardiovascolare da ormonoterapia diventa probabilmente sinergico nelle donne che sono state sottoposte anche a radioterapia e/o trattamento con trastuzumab⁴⁸. Le donne sottoposte a chirurgia conservativa e quindi a trattamento radioterapico complementare rappresentano il sottogruppo più esposto a una potenziale cardiotossicità a lungo termine, comprendente aterosclerosi, fibrosi miocardica e pericardica, anomalità di conduzione ed eventi vascolari, nonostante oggi, grazie alle nuove tecniche radioterapiche, si siano ridotte al minimo morbilità e mortalità correlate al trattamento.

Non esistono dati riguardanti un effetto cardiotossico sinergico tra questi tre tipi di trattamenti né studi clinici randomizzati che abbiano validato quest'ipotesi. In un modello sperimentale murino *in vivo* è stato analizzato l'effetto sinergico di questi tre trattamenti, al fine di valutare l'eventuale tossicità cumulativa sul tessuto cardiaco. Analizzando gli effetti clinici sul cuore dopo ormonoterapia con concomitante radioterapia e trastuzumab, le conclusioni dello studio sono che l'ormonoterapia con inibitori dell'aromatasi non incrementa il rischio di fibrosi cardiaca⁴⁸.

Riguardo gli altri effetti indiretti degli inibitori dell'aromatasi sul rischio cardiovascolare, lo studio *Women's Healthy Eating and Living Study Group* ha evidenziato che il 60% delle donne con pregresso carcinoma mammario acquista in media 2,7 kg di peso durante la terapia ormonale adiuvante⁴⁹. A lungo termine tale incremento ponderale influisce negativamente sulla salute del sistema cardiocircolatorio. Un ulteriore studio indica in queste pazienti la tendenza a diminuire l'attività fisica dell'11% circa e tale riduzione è risultata maggiore nelle donne che vengono sottoposte anche a chemioterapia e nelle donne obese⁵⁰.

Lo studio *Framingham Heart* ha dimostrato che il rischio cardiovascolare nella donna dai 70 anni supera quello maschile, in gran parte a causa del cambiamento dell'assetto ormonale provocato dalla menopausa (deprivazione estrogenica) con cambiamento del profilo lipidico e della regolazione della pressione arteriosa⁵¹. La presenza di fattori di rischio aggiuntivi, soprattutto l'obesità, disregola ulteriormente i meccanismi protettivi dell'organismo (cardioprotezione). Le donne in sovrappeso e obese hanno un rischio cardiovascolare aggiuntivo di incorrere in eventi come angina pectoris, sindrome coronarica, infarto del miocardio e accidenti cerebrovascolari di 1,20 e 1,64 rispettivamente.

L'aumento di peso è frequente nelle donne in postmenopausa che assumono inibitori dell'aromatasi e può contribuire ad aumentare il rischio cardiovascolare di queste donne sinergicamente all'altro effetto collaterale tipico di questi agenti, l'aumento del colesterolo LDL^{52,53}. Ad oggi non

esistono in letteratura dati che confermino un effetto cardiotossico diretto degli inibitori dell'aromatasi né una chiara morbilità cardiovascolare associata a questi agenti ormonali, eccetto l'effetto diretto sul metabolismo lipidico con conseguente aumento della frequenza di aterosclerosi precoce a lungo termine⁵⁴. Infatti alti livelli sierici di LDL con bassa concentrazione sierica di HDL sono associati a un aumentato rischio di malattia cardiovascolare. Nelle donne in postmenopausa la malattia cardiovascolare è più frequente perché la concentrazione sierica di estrogeni è inversamente proporzionale al rischio cardiovascolare e inoltre l'effetto sinergico degli inibitori dell'aromatasi nelle donne con pregresso cancro mammario può ulteriormente impattare negativamente su questo rischio^{55,56}.

Le donne in postmenopausa con pregresso carcinoma mammario hanno, pertanto, un intrinseco rischio cardiovascolare più elevato in virtù dell'assetto ormonale, e il trattamento adiuvante con inibitori dell'aromatasi tende ad incrementarlo⁵⁷. Sebbene gli enormi passi avanti compiuti per i trattamenti oncologici ci permettano oggi di guarire un maggior numero di pazienti, molta attenzione va riposta nella prevenzione della tossicità cardiaca legata alla terapia stessa, che può a lungo termine inficiare l'effetto sulla sopravvivenza globale delle pazienti⁵⁸. I dati in nostro possesso ad oggi sono ancora insufficienti per definire complessivamente la cardiotossicità da inibitori dell'aromatasi a lungo termine e necessitano di più lunghi follow-up degli studi esistenti con monitoraggio stretto degli eventi cardiovascolari e il disegno di ulteriori nuovi studi, dal momento che non vi sono studi di fase III disegnati per analizzare l'incidenza di cardiotossicità. Nonostante l'incremento del rischio assoluto sia minimo nella popolazione degli studi clinici esaminati, questo potrebbe essere molto più elevato nelle pazienti con preesistenti comorbilità cardiache, non arruolate di solito nei trial clinici.

Sulla base di tali dati, quindi, e in considerazione delle evidenze scientifiche attuali è bene monitorare periodicamente il profilo lipidico (secondo le linee guida del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III i criteri diagnostici di ipercolesterolemia sono i seguenti: LDL > 160 mg/dl, HDL < 40 mg/dl e colesterolo totale > 240 mg/dl)⁵⁹, la pressione arteriosa e il peso corporeo delle pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi. È bene suggerire anche modifiche dello stile di vita quando necessario (cessare il tabagismo, eseguire esercizio fisico regolare, dieta sana ed equilibrata, peso corporeo adeguato) e trattare farmacologicamente comorbilità quali ipercolesterolemia, ipertensione o diabete resistenti alla dieta.

Conclusioni

Nelle pazienti affette da carcinoma mammario con recettori per gli estrogeni e/o per il progesterone positivi, gli inibitori dell'aromatasi sono considerati il trattamento di scelta in postmenopausa sia nella fase metastatica come in quella adiuvante. Gli studi globalmente hanno evidenziato una maggiore incidenza di tossicità cardiovascolare di grado 3 e 4 rispetto al tamoxifene. Le cause non sono al momento del tutto chiare ma è stato

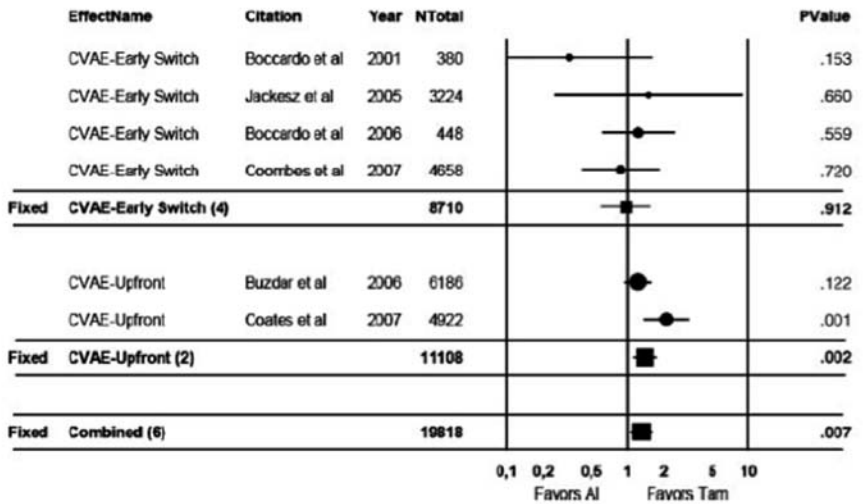


FIGURA 6. End-point principale: eventi avversi cardiovascolari (CVAE)⁵².

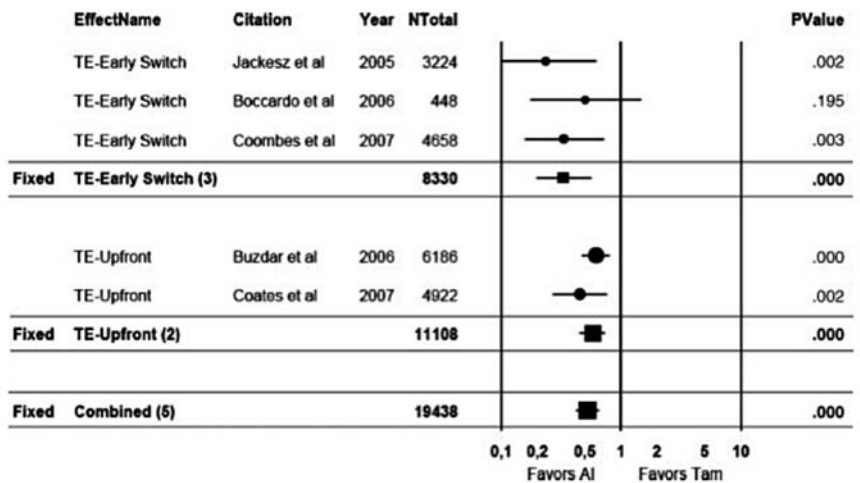


FIGURA 7. End-point secondario: tromboembolismo (TE)⁵².

ipotizzato che sia la conseguenza di una riduzione dell'estradiolo circolante e/o di un'alterazione del metabolismo lipidico. Di fatto solo nello studio in cui il letrozolo è stato confrontato con il placebo per 5 anni, dopo 5 anni di tamoxifene, non vi era differenza nell'incidenza di eventi cardiovascolari²¹. Ciò genera il dubbio che più che a un aumentato rischio di cardiotoxicità con gli inibitori dell'aromatasi siamo di fronte a una perdita di effetto cardioprotettivo del tamoxifene. Nel 2008 è stata pubblicata una meta-analisi

di 7 studi randomizzati con terapia ormonale che ha considerato circa 20.000 pazienti⁵².

Sebbene l'incidenza di eventi cardiovascolari fosse significativamente superiore con gli inibitori dell'aromatasi (RR = 1,31) (Figura 6), l'aumento assoluto era modesto (0,52%) e alto il numero di pazienti da trattare con tali terapie per osservare un evento cardiovascolare (number of patients needed to harm; NNH = 189).

Gli eventi tromboembolici erano superiori in maniera statisticamente significativa con tamoxifene (RR = 0,53 NNH = 85) (Figura 7) e quelli cerebrovascolari aumentati con tamoxifene ma in maniera non statisticamente significativa (in generale è stato registrato un basso numero di eventi).

Bibliografia

1. Ewer MS and Glück S. A Woman's Heart: The Impact of Adjuvant Endocrine Therapy on Cardiovascular Health. *Cancer* 2009;115:1813-26.
2. Amir E, Seruga B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1299-1309.
3. Hozumi Y, Suemasu K, Takei H, et al. The effect of exemestane, anastrozole, and tamoxifen on lipid profiles in Japanese postmenopausal early breast cancer patients: final results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project 27-1, the TEAM Japan sub-study. *Ann Oncol.* 2011;22:1777-1782.
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-47.
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.
6. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:631-641.
7. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al; the SOFT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:436-446.
8. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:107-118.
9. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011;12:1101-1108.
10. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al; ATAC/LATTE investigators. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:1135-1141.
11. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:1793-1802.
12. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al.; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1845-1853.
13. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, et al. Benefit From Exemestane As Extended Adjuvant Therapy After 5 Years of Adjuvant Tamoxifen: Intention-to-Treat Analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 Trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1965-1971.
14. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, et al. Disease-Related Outcomes With Long-Term Follow-up: An Updated Analysis of the Intergroup Exemestane Study. *J Clin Oncol* 2012;30:709-717.
15. Dubsy PC, Jakesz R, Mlineritsch B, et al. Tamoxifen and Anastrozole As a Sequencing Strategy: A Randomized Controlled Trial in Postmenopausal Patients With Endocrine-Responsive Early Breast Cancer From the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:722-728.
16. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Improved Overall Survival in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer After Anastrozole Initiated After Treatment With Tamoxifen Compared With Continued Tamoxifen: The ARNO 95 Study. *J Clin Oncol* 2007;25: 2664-2670.
17. Aihara T, Takatsuka Y, Ohsumi S, et al. Phase III randomized adjuvant study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in Japanese postmenopausal women with hormone-responsive breast cancer: N-SAS BC03 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121:379-387.
18. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian

- tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol.* 2006;17 Suppl 7:vii10-4.
19. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7: 991-996.
 20. van de Velde CJH, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;377: 321-331.
 21. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1262-1271.-
 22. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2011; 381: 805-816.
 23. Gray RG, Rea D, Handley K, et al, on behalf of the aTTom Collaborative Group. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl;abstr 5).
 24. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative «Arimidex» Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer.* 2006;106:2095-2103.
 25. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al.;IMPACT Trialists Group. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:5108-5116.
 26. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105:33-43.
 27. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-3757.
 28. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-3767.
 29. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-2606.
 30. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-529.
 31. Cheung KL, Agrawal A, Folkerd E, et al. Suppression of ovarian function in combination with an aromatase inhibitor as treatment for advanced breast cancer in premenopausal women. *Eur J Cancer* 2010;46:2936-2942.
 32. Carlson RW, Theriault R, Schurman CM, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2010;28:3917-3921.
 33. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system, *N Engl J Med.* 1999;340:1801-1811.
 34. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003;18: 937-947.
 35. Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365: 1687-1717.
 36. Ewer MS, Glück S. A woman's heart: the impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer* 2009;115:1813-26.
 37. Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH, et al. The influence of Letrozole on serum lipid concentration in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol* 2005;16:707-715.
 38. Lønning PE, Geisler J, Krag LE, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23 5126-5137.
 39. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:45-53.
 40. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al;for the Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;3 53:2747-2757.
 41. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007;25:486-492.
 42. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al;ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365:60-62.
 43. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:5715-5722.
 44. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al;Intergroup Exemestane Study. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment

- (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:559-570.
45. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2747-57. Erratum in: *N Engl J Med* 2006;354(20):2200; *N Engl J Med*. 2006;355(5):533.
 46. McCloskey E, Hannon R, Lakner G., et al. The letrozole (L), exemestane (E), and anastrozole (A) pharmacodynamics (LEAP) trial: A direct comparison of bone biochemical measurements between aromatase inhibitors (AIs) in healthy postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 2006;24 (18S): abstract 555.
 47. McCloskey EV, Hannon RA, Lakner G, et al. Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multi-centre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. *Eur J Cancer*. 2007;43:2523-2531.
 48. Benderli Cihan Y, Arsav V. The effects of hormone therapy administered concurrent radiotherapy and trastuzumab on cardiac toxicity in rats. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14: 328-33.
 49. Rock CL, Flatt SW, Newman V, et al. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. *Women's Healthy Eating and Living Study Group*. *J Am Diet Assoc*. 1999;99:1212-1221.
 50. Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. *Cancer*. 2003;97:1746-1757.
 51. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*.;162:1867-1872.
 52. Cuppone F, Bria E, Verma S, et al. Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer*. 2008;112:260-267.
 53. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2005;23:1370-1378.
 54. Harris EE. Cardiac mortality and morbidity after breast cancer treatment. *Cancer Control* 2008;15: 120-9.
 55. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-554.
 56. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al: Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:e6-e245.
 57. Louwman WJ, Janssen-Heijnen ML, Houterman S, et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. *Eur J Cancer*. 2005;41:779-785.
 58. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res*. 2008;14:14-24.
 59. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP)Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults [Adult Treatment Panel III]. *JAMA*. 2001;285:2486-2497.

B. Cardiotoxicità nel carcinoma mammario da LHRH-analoghi

Stefania Gori¹, Francesca De Iuliis², Simona Duranti³, Jennifer Foglietta³, Alessandro Inno¹,
Valentina Sini⁴

Cenni di fisiologia dell'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico e meccanismo d'azione degli LHRH-analoghi

L'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH), detto anche ormone di rilascio delle gonadotropine (gonadotropin-releasing hormone, GnRH), è un neuro-peptide composto da 10 aminoacidi il cui precursore è codificato dal gene *GnRH1* (sito sul cromosoma 8), ed è sintetizzato da neuroni specializzati situati nell'area preottica dell'ipotalamo (Figura 1).

Il GnRH è rilasciato nel circolo portale ipotalamo-ipofisario e, mediante legame con uno specifico recettore presente sulle cellule gonadotrope dell'adenoipofisi, induce la sintesi e il rilascio degli ormoni follicolo-stimolante (FSH) e luteinizzante (LH) i quali a loro volta regolano la funzione gonadica e la produzione degli ormoni sessuali (Figura 2)¹.

A partire dal 1971 sono stati sintetizzati peptidi analoghi dell'LHRH con funzione agonista o antagonista, i quali sono caratterizzati da sostituzioni aminoacidiche nelle posizioni 6 e 10, che si traducono in un aumento dell'emivita e dell'affinità di legame recettoriale rispetto all'LHRH endogeno. L'LHRH-analogo agonista, legandosi ad alta affinità ai recettori delle cellule gonadotrope ipofisarie, determina un iniziale rilascio di gonadotropine ("flare up"), ma la somministrazione prolungata induce una *down-regola-*

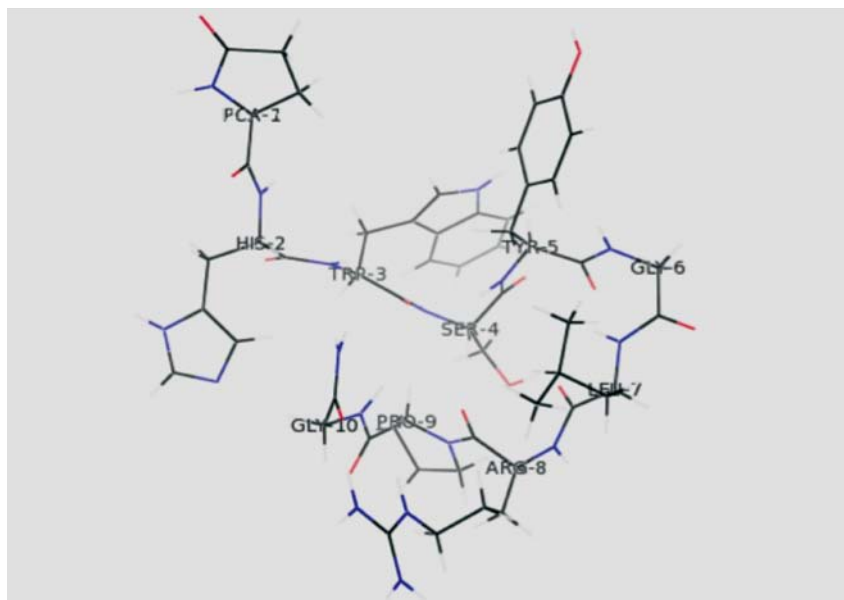


FIGURA 1. Struttura di LHRH

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

2.U.O. Ginecologia e Senologia - A.O. Policlinico Umberto I di Roma

3.S.C. Oncologia Medica – Ospedale S. Maria della Misericordia di Perugia

4.U.O.C. Chirurgia Senologica - A.O. Policlinico Umberto I di Roma

efficace gli inibitori dell'aromatasi nel ridurre la produzione di estrogeni⁵. Alcuni studi hanno dimostrato l'attività dell'LHRH-analogo associato a inibitori dell'aromatasi nella malattia metastatica; in particolare, uno studio di fase II ha riportato un beneficio clinico nel 71,9% delle pazienti trattate, con tempo alla progressione di 8,3 mesi⁶.

L'associazione di LHRH-analogo e inibitore dell'aromatasi in pre-menopausa trova indicazione nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico ormonosensibile candidate a endocrinoterapia, dopo fallimento della terapia in prima linea con tamoxifene + LHRH oppure come trattamento di I linea nelle pazienti che hanno ricevuto il tamoxifene in adiuvante e che sono considerate resistenti al tamoxifene⁷.

LHRH-analoghi nella terapia adiuvante

Gli LHRH-analoghi sono stati studiati nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario ormonosensibile, sia in aggiunta alla chemioterapia che in associazione alla terapia ormonale. Uno studio randomizzato (INT0101) condotto su oltre 1.500 pazienti con carcinoma mammario ormono-sensibile e linfonodi positivi, ha confrontato la chemioterapia secondo lo schema CAF (ciclofosfamide, doxorubicina e 5-fluorouracile) verso CAF seguito da goserelin per 5 anni e verso CAF seguito da goserelin e tamoxifene per 5 anni. I risultati non hanno mostrato un vantaggio con l'aggiunta del goserelin alla chemioterapia né in termini di riduzione di rischio di recidiva né in termini di sopravvivenza globale. Lo studio ha però suggerito un potenziale beneficio per l'LHRH-analogo nelle donne di età inferiore a 40 anni che non vanno in amenorrea dopo la chemioterapia⁸.

Una meta-analisi *patient-based* su quasi 12.000 pazienti ha evidenziato che gli LHRH-analoghi da soli come terapia adiuvante nel carcinoma mammario ormono-sensibile non sono efficaci; l'aggiunta di LHRH-analogo al solo tamoxifene non è in grado di ridurre il rischio di ricaduta, di morte dopo ricaduta o di morte per qualsiasi causa. Tuttavia, globalmente, in questa meta-analisi l'aggiunta di LHRH-analogo a una terapia adiuvante (intesa come chemioterapia, tamoxifene o entrambe) ha determinato una riduzione del rischio di ricaduta del 12,7% (2,4-21,9; $p = 0,02$), di morte dopo ricaduta del 15,1% (1,8-26,7; $p = 0,03$) e di morte per qualsiasi causa del 13,6% (0,6-24,9; $p = 0,03$). Sulla base di tali dati gli autori della meta-analisi hanno concluso che gli LHRH-analoghi potrebbero rappresentare un elemento aggiuntivo nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario ormonosensibile in premenopausa⁹.

Il ruolo della soppressione ovarica nella terapia adiuvante del carcinoma mammario ormonosensibile è stato ulteriormente valutato dallo studio SOFT. Tale studio ha arruolato 3.066 donne in premenopausa considerate candidabili alla sola endocrinoterapia adiuvante, o che conservassero lo stato premenopausale dopo il termine di una chemioterapia adiuvante. Le pazienti sono state quindi randomizzate a ricevere tamoxifene da solo, tamoxifene più soppressione ovarica o exemestane più soppressione ovarica. La soppressione ovarica poteva essere realizzata, a scelta della paziente, con

triptorelin 3,75 mg ogni 28 giorni, irradiazione ovarica o ovariectomia bilaterale. La soppressione ovarica è stata effettuata con triptorelin in circa l'80% delle pazienti. Nel 2011 lo studio è stato emendato, e il disegno ha quindi previsto per l'analisi primaria la superiorità del tamoxifene + soppressione ovarica rispetto al solo tamoxifene. Dopo un follow-up di 67 mesi, il tasso di pazienti libere da malattia a 5 anni è stato 86,6% nel braccio del tamoxifene più soppressione ovarica e 84,7% nel braccio del solo tamoxifene, e questa differenza assoluta del 2% non è risultata statisticamente significativa (HR 0,83; $p = 0,10$). Nelle pazienti che avevano ricevuto una precedente chemioterapia, e che quindi avevano caratteristiche clinico-patologiche associate a un maggior rischio di recidiva, si è osservato un vantaggio con l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene in termini di tasso di sopravvivenza globale a 5 anni (94,5% vs 90,9%; HR 0,64; $p = 0,03$)⁹. Inoltre, nelle pazienti più giovani (età inferiore a 35 anni al momento della randomizzazione) si è osservata una maggiore sopravvivenza libera da malattia a 5 anni con l'aggiunta della soppressione ovarica rispetto al tamoxifene da solo (77,2% vs 67,1%)¹⁰.

Prendendo in esame le 350 pazienti sotto i 35 anni (di cui il 94% era stato trattato con chemioterapia) incluse in tutti e tre i bracci dello studio SOFT, la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è stata del 67,7% nel braccio con solo tamoxifene, del 78,9% nel braccio con tamoxifene + soppressione ovarica, e del 83,4% nel braccio con exemestane + soppressione ovarica¹⁰.

Negli ultimi 15 anni il tamoxifene è stata la terapia ormonale di scelta nelle donne in premenopausa, mentre nelle donne in postmenopausa, gli inibitori dell'aromatasi si sono dimostrati superiori al tamoxifene. Lo studio TEXT ha confrontato come terapia adiuvante in premenopausa la soppressione ovarica con triptorelin associata a tamoxifene o ad anastrozolo.

Una analisi combinata degli studi SOFT e TEXT, condotta su 4.690 pazienti trattate con soppressione ovarica + tamoxifene o con soppressione ovarica + exemestane, ha mostrato un vantaggio in termini di tasso di sopravvivenza globale a 5 anni per le pazienti trattate con soppressione ovarica e inibitore dell'aromatasi rispetto al tamoxifene (91,1% vs 87,3%; HR 0,72; $p < 0,001$)¹¹.

Sulla base di questi dati, l'associazione di LHRH-analogo al tamoxifene o all'inibitore dell'aromatasi può essere considerata una opzione nella terapia adiuvante del carcinoma mammario ormonosensibile, specie per le pazienti giovani ad alto rischio che non hanno raggiunto l'amenorrea con la chemioterapia.

LHRH-analoghi nella preservazione della fertilità

Il razionale dell'impiego degli LHRH-analoghi per la preservazione della fertilità nelle donne sottoposte a chemioterapia per carcinoma mammario si basa sull'evidenza che le cellule gonadiche dei follicoli primordiali immaturi sembrano risentire meno dell'effetto tossico dei farmaci chemioterapici, per cui la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico potrebbe ridurre temporaneamente la maturazione dei follicoli primordiali esercitando una funzione protettiva sull'ovaio durante l'esposizione ai che-

mioterapici. Gli LHRH-analoghi sono stati valutati per la preservazione della fertilità in alcuni studi di fase III.

Uno studio di fase III del Gruppo Italiano Mammella ha arruolato 281 pazienti candidate a chemioterapia neoadiuvante o adiuvante per carcinoma mammario stadio I-III e le ha randomizzate a ricevere chemioterapia da sola o chemioterapia associata a triptorelin (3,75 mg ogni 4 settimane, a partire da una settimana prima dell'inizio della chemioterapia)¹². L'aggiunta di triptorelin alla chemioterapia ha ridotto il tasso di menopausa precoce a un anno dalla fine della chemioterapia (25,9% nel braccio di controllo vs 8,9% nel braccio con triptorelin).

Lo studio POEMS ha randomizzato donne di età inferiore a 50 anni con carcinoma mammario stadio I-IIIa con recettori ormonali negativi a ricevere una chemioterapia standard contenente ciclofosfamide, da sola o in associazione a goserelin 3,6 mg al mese. L'insufficienza ovarica prematura, definita come amenorrea o livelli postmenopausali di FSH, che costituiva l'endpoint primario dello studio, è stata del 22% nel braccio standard e dell'8% nel braccio con il goserelin (OR 0,30; $p = 0,03$). Inoltre, il numero di gravidanze dopo il trattamento è stato di 13 nel braccio della sola chemioterapia rispetto a 22 nel braccio contenente l'LHRH-analogo (OR 2,22; $p = 0,05$)¹³. Altri studi hanno riportato risultati contrastanti, ma una *pooled analysis* degli studi più rilevanti ha concluso che l'impiego di LHRH-analoghi può esercitare un effetto protettivo sulla ripresa dell'attività mestruale e ovulatoria¹⁴.

Sulla base di tali dati, le linee guida AIOM suggeriscono la possibilità di somministrare LHRH-analogo nella prevenzione della menopausa indotta da chemioterapia per le donne giovani desiderose di preservare la funzionalità ovarica⁷.

Cardiotossicità da LHRH-analoghi

Nel maschio sottoposto a terapia con LHRH-analogo per carcinoma prostatico è stato riportato un aumento del rischio cardiovascolare. Tale effetto collaterale sembrerebbe essere legato principalmente alla riduzione del livello di testosterone e il deficit di testosterone nel maschio si associa a numerosi fattori di rischio per eventi cardiovascolari quali l'aumento dei trigliceridi, del colesterolo LDL e di fattori proinfiammatori, l'induzione di disfunzione endoteliale, ispessimento delle pareti arteriose e formazione della placca aterosclerotica. Inoltre, un deficit di testosterone è spesso associato a incremento della massa grassa, ipertensione, stato di procoagulabilità, diabete e sindrome metabolica, i quali contribuiscono a loro volta all'aumento del rischio cardiovascolare¹⁵.

In realtà, oltre che attraverso meccanismi secondari dovuti alla riduzione del testosterone nel maschio, gli LHRH-analoghi potrebbero esercitare sul sistema cardiovascolare anche un effetto tossico diretto, indipendentemente dal sesso, e quindi anche nelle donne. Infatti, l'azione fisiologica di GnRH sembra influenzare non soltanto l'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico, ma anche le funzioni di altri sistemi incluso quello cardiovasco-

lare¹⁶. In particolare, il mRNA per il recettore di GnRH è stato riscontrato nel cuore murino e in quello umano e il recettore è espresso soprattutto nel tessuto miocardico infartuato, probabilmente come meccanismo di risposta al danno ischemico. Vi sono inoltre delle evidenze precliniche che suggeriscono un ruolo di GnRH nella regolazione della contrattilità miocardica mediante controllo della concentrazione di calcio intracellulare nel cardiomiocita a riposo, attraverso un meccanismo mediato dal recettore di GnRH e dalla via di trasduzione protein-kinasi A (PKA)-dipendente¹⁷.

Una interazione tra LHRH-analogo e recettori per GnRH dei cardiomiociti potrebbe essere responsabile di una disfunzione contrattile. Inoltre, PKA sembrerebbe coinvolta anche nello sviluppo di tachiaritmie quali la tachicardia sopraventricolare, che è stata descritta in una paziente con carcinoma mammario trattata con leuprorelin¹⁸.

Dati clinici di cardiotoxicità associata a LHRH-analoghi

Mentre nel maschio con carcinoma prostatico la tossicità cardiovascolare da LHRH-analoghi è ampiamente descritta, nella donna affetta da carcinoma mammario trattata con LHRH-analoghi vi sono meno dati a riguardo.

Tuttavia, in alcuni studi in cui è stata valutata l'efficacia degli LHRH-analoghi nel trattamento del carcinoma mammario, nei bracci di trattamento contenenti l'analogo sono stati riportati con maggiore frequenza eventi avversi che costituiscono fattori riconosciuti di rischio per eventi cardiovascolari, sebbene non vi sia concordanza tra gli studi.

Nello studio INT0101, che ha valutato l'efficacia della chemioterapia adiuvante CAF, seguita o meno da goserelin o goserelin e tamoxifen, è stato osservato un tasso più elevato di ipertensione G3 nelle pazienti trattate con CAF e goserelin rispetto alla sola chemioterapia (8,3% vs 2,4%; $p < 0,01$), un tasso più elevato di diabete di tutti i gradi (44,2% vs 36,9%; $p = 0,03$) e un maggior incremento ponderale⁸ (Tabella 1).

Anche nell'analisi dei risultati dello studio SOFT tra il braccio con solo tamoxifene e quello con tamoxifene e soppressione ovarica vi è stata maggiore ipertensione per le pazienti che hanno ricevuto anche soppressione ovarica (23,2% vs 17,2%), ma l'incidenza di ipertensione di grado 3-5 è stata sostanzialmente analoga in entrambi i bracci (7,5% vs 5,4%), così come non vi sono state sostanziali differenze nell'incidenza di ischemia o di infarto (tutti i gradi, 0,3% vs 0,5%) e di tromboembolia (tutti i gradi, 2,0% vs 2,2%); vi è stato invece un incremento della frequenza di iperglicemia (tutti i gradi, 4,6% vs 1,6%) (Tabella 2)¹⁰.

Nell'analisi combinata degli studi TEXT e SOFT, non sembrano esservi differenze in termini di incidenza di ipertensione e di iperglicemia nelle pazienti trattate con soppressione ovarica e tamoxifene rispetto a soppressione ovarica e inibitore dell'aromatasi¹¹. Il follow-up di SOFT e TEXT, tuttavia, può essere considerato ancora limitato per osservare eventuali differenze di tossicità cardiovascolare tardiva.

Sebbene non sia dimostrato un impatto degli LHRH-analoghi sulla

Toxicity	% of Patients							
	CAF Toxicity Grade				CAF-Z Toxicity Grade			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Granulocytopenia	14.3	4.7	0.6	0.2	12.8	5.9	1.4	0.0
Anemia	29.4	1.8	0.0	0.0	35.7	2.6	0.4	0.0
Infection	13.0	17.0	1.0	0.0	16.0	25.4	1.4	0.0
Fever	25.4	0.2	0.0	0.0	32.0	1.0	0.0	0.0
Nausea	4.7	0.6	0.6	0.0	8.7	2.0	0.6	0.0
Diarrhea	3.6	1.0	0.0	0.0	5.9	2.4	0.2	0.0
Stomatitis	0.4	0.0	0.0	0.0	3.0	0.8	0.0	0.0
Liver	59.0	4.1	1.6	0.0	58.0	6.1	2.2	0.0
Hypertension	5.9	0.8	2.4	0.0	6.7	2.2	8.3	0.0
Skin	12.2	4.5	0.0	0.0	17.2	7.1	0.0	0.0
Local	0.8	0.2	0.0	0.0	6.5	0.8	0.0	0.0
Alopecia	11.4	5.9	0.0	0.0	13.0	9.7	0.0	0.0
Weight gain	23.5	17.9	10.5	0.0	23.1	24.5	11.4	0.0
Neurosensory	9.7	1.2	0.0	0.0	13.6	2.2	0.2	0.0
Neuromotor	3.9	0.2	0.0	0.0	5.7	2.6	0.8	0.0
Neuropsychiatric	7.5	7.7	0.8	0.4	15.6	13.8	2.4	0.4
Neuroclinical	21.9	3.7	0.6	0.0	24.5	10.7	1.6	0.2
Metabolic	7.1	2.0	0.2	0.0	12.4	1.0	0.2	0.0
Diabetes	29.0	4.7	3.2	0.0	35.3	6.1	2.8	0.0
Hot flashes	41.0	18	0.4	0.0	55.0	23.0	1.6	0.0

TABELLA 1. Eventi avversi nello studio INT0101

Adverse event	Tamoxifen (N=1006)							
	Any event				Grade 3-5 Event			
	N	%	95% CI		N	%	95% CI	
Allergic reaction or hypersensitivity	32	3.2	[2.2	4.5]	1	0.1	[0.0	0.6]
Injection-site reaction	4	0.4	[0.1	1.0]	0	0.0		
Hot flushes	803	79.8	[77.2	82.3]	76	7.6	[6.0	9.4]
Depression	469	46.6	[43.5	49.8]	38	3.8	[2.7	5.1]
Sweating	486	48.3	[45.2	51.4]	--	--	--	--
Insomnia	466	46.3	[43.2	49.5]	29	2.9	[1.9	4.1]
Fatigue	603	59.9	[56.8	63.0]	32	3.2	[2.2	4.5]
Hypertension	173	17.2	[14.9	19.7]	54	5.4	[4.1	6.9]
Cardiac ischemia or infarction	5	0.5	[0.2	1.2]	4	0.4	[0.1	1.0]
Thrombosis or embolism	22	2.2	[1.4	3.3]	17	1.7	[1.0	2.7]
Nausea	239	23.8	[21.2	26.5]	0	0.0	--	--
Musculoskeletal symptoms	694	69.0	[66.0	71.8]	63	6.3	[4.8	7.9]
Osteoporosis	124	12.3	[10.4	14.5]	1	0.1	[0.0	0.6]
Fractures	49	4.9	[3.6	6.4]	8	0.8	[0.3	1.6]
Vaginal dryness	421	41.8	[38.8	45.0]	--	--	--	--
Libido decrease	427	42.4	[39.4	45.6]	--	--	--	--
Dyspareunia	238	23.7	[21.1	26.4]	14	1.4	[0.8	2.3]
Urinary incontinence	162	16.1	[13.9	18.5]	6	0.6	[0.2	1.3]
CNS cerebrovascular ischemia	6	0.6	[0.2	1.3]	4	0.4	[0.1	1.0]
CNS hemorrhage	14	1.4	[0.8	2.3]	0	0.0	--	--
Glucose intolerance#	18	1.8	[1.1	2.8]	3	0.3	[0.1	0.9]
Hyperglycemia#	16	1.6	[0.9	2.6]	1	0.1	[0.0	0.6]
Any targeted adverse event	959	95.3	[93.8	96.5]	238	23.7	[21.1	26.4]

TABELLA 2. Eventi avversi nello studio SOFT, confronto tra tamoxifene e tamoxifene + triptorelin

CAF-ZT Toxicity Grade				P	
				CAF-Z Versus CAF	CAF-ZT Versus CAF-Z
1	2	3	4		
17.2	6.3	2.0	0.2	NS	.05
44.2	3.3	0.0	0.0	.01	<.01
15.7	32.5	1.5	0.0	<.01	.01
39.3	1.4	0.0	0.0	<.01	<.01
10.8	2.7	0.0	0.0	.01	NS
6.7	0.8	0.0	0.0	<.01	NS
3.1	0.6	0.0	0.0	<.01	NS
52.1	8.4	1.0	0.0	.02	NS
5.7	3.3	9.8	0.0	<.01	NS
20.9	8.4	0.6	0.2	<.01	.03
4.1	0.6	0.0	0.0	.01	NS
18.0	9.8	0.0	0.0	.05	.04
22.3	29.5	11.0	0.0	.01	NS
12.5	2.2	0.2	0.0	.01	NS
6.5	1.6	0.2	0.0	<.01	NS
13.7	15.5	2.0	1.0	<.01	NS
27.6	8.4	0.6	0.0	<.01	NS
11.2	1.4	0.0	0.2	.04	NS
42.1	9.4	3.5	1.0	.03	<.01
49.5	29.7	3.1	0.0	<.01	<.01

CAF = ciclofosfamide/doxorubicina/fluorouracile; Z=goserelin; T=tamoxifene

Tamoxifen plus Ovarian Suppression (N=1005)

Any Event				Grade 3-5 Event			
N	%	95% CI		N	%	95% CI	
44	4.4	(3.2	5.8)	2	0.2	(0.0	0.7)
88	8.8	(7.1	10.7)	0	0.0		
939	93.4	(91.7	94.9)	133	13.2	(11.2	15.5)
522	51.9	(48.8	55.1)	44	4.4	(3.2	5.8)
621	61.8	(58.7	64.8)	--	--	--	--
575	57.2	(54.1	60.3)	46	4.6	(3.4	6.1)
631	62.8	(59.7	65.8)	36	3.6	(2.5	4.9)
233	23.2	(20.6	25.9)	75	7.5	(5.9	9.3)
3	0.3	(0.1	0.9)	1	0.1	(0.0	0.6)
20	2.0	(1.2	3.1)	17	1.7	(1.0	2.7)
219	21.8	(19.3	24.5)	4	0.4	(0.1	1.0)
755	75.1	(72.3	77.8)	55	5.5	(4.1	7.1)
201	20.0	(17.6	22.6)	3	0.3	(0.1	0.9)
54	5.4	(4.1	7.0)	8	0.8	(0.3	1.6)
500	49.8	(46.6	52.9)	--	--	--	--
477	47.5	(44.3	50.6)	--	--	--	--
262	26.1	(23.4	28.9)	22	2.2	(1.4	3.3)
185	18.4	(16.1	20.9)	5	0.5	(0.2	1.2)
2	0.2	(0.0	0.7)	1	0.1	(0.0	0.6)
10	1.0	(0.5	1.8)	1	0.1	(0.0	0.6)
35	3.5	(2.4	4.8)	14	1.4	(0.8	2.3)
46	4.6	(3.4	6.1)	9	0.9	(0.4	1.7)
989	98.4	(97.4	99.1)	315	31.3	(28.5	34.3)

mortalità cardiovascolare, l'utilizzo di tali farmaci sembra favorire la comparsa di fattori di rischio cardiologico. Per tale motivo, soprattutto nelle pazienti pretrattate con farmaci cardiотossici quali antracicline e farmaci anti-HER2, è consigliabile un attento monitoraggio cardiologico.

Bibliografia

1. Constantin S. Physiology of the gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) neurone: studies from embryonic GnRH neurons. *J Neuroendocrinol* 2011; 23:542-53.
2. Engel JB, Schally AV, Engel JB, et al. Drug Insight: clinical use of agonists and antagonists of luteinizing-hormone-releasing hormone. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:157-67.
3. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol*. 1994; 5:337-42.
4. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R; Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15; 19:343-53.
5. Cheung KL, Agrawal A, Folkerd E, et al. Suppression of ovarian function in combination with an aromatase inhibitor as treatment for advanced breast cancer in pre-menopausal women. *Eur J Cancer*. 2010; 46:2936-42.
6. Carlson RW, Theriault R, Schurman CM, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol*. 2010; 28(25):3917-21.
7. AIOM Linee Guida Neoplasie della Mammella, Edizione 2015. www.aiom.it
8. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol*. 2005; 23:5973-82.
9. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, et al. Use of luteinizing-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369:1711-1723.
10. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. The SOFT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:436-446.
11. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371:107-18.
12. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 2011; 306:269-276.
13. Moore HC1, Unger JM, Phillips KA, et al. POEMS/S0230 Investigators. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015; 372:923-932.
14. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2014 ;40:675-83.
15. Zhao J, Zhu S, Sun L, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: a meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS One*. 2014 Sep 29; 9:e107516.
16. Skinner DC1, Albertson AJ, Navratil A, et al. Effects of gonadotrophin-releasing hormone outside the hypothalamic-pituitary-reproductive axis. *J Neuroendocrinol*. 2009 Mar; 21(4):282-92.
17. Dong F, Skinner DC, Wu TJ, Ren J. The heart: a novel gonadotrophin-releasing hormone target. *J Neuroendocrinol*. 2011; 23:456-63.
18. Sharma SP, Muggia F. Supraventricular tachycardia and urticaria complicating leuprolide-induced ovarian suppression in a young woman with breast cancer: a case report. *Ecancer* 2013, 7:335

C. Terapia di deprivazione androgenica nel carcinoma della prostata e rischio cardiovascolare

Luigi Tarantini¹, Filippo De Renzi², Marialaura Canale³, Marco Deplano⁴, Daniella Bovelli⁵, Fausto Petrelli⁶, Mariangela Ciccarese⁷, Caterina Accettura⁷, Sandro Barni⁶

Introduzione

Il carcinoma prostatico è attualmente il tumore più frequente nei maschi dei Paesi occidentali. Ciò è legato soprattutto all'allungamento della vita media e all'anticipazione diagnostica negli stadi precoci della malattia causato dal diffuso impiego del PSA e dallo screening spontaneo. Nel 2014 la stima di nuovi casi negli USA è stato pari a 233.000 (29% di tutte le neoplasie maschili) con 29.480 morti (seconda causa di morte dopo il carcinoma polmonare)¹. Nel 2012 in Europa il tasso di incidenza è stato di 416 casi/100.000 abitanti con una mortalità pari a 92 decessi/100.000 abitanti². Anche in Italia il tumore prostatico è il tumore maligno maschile di più frequente riscontro e da solo rende conto del 20% di tutti i tumori diagnosticati negli ultra 50enni. Si stima che nel 2014 i nuovi casi di cancro prostatico siano stati circa 36.000 mentre la prevalenza è di 217.000 casi con una sopravvivenza a 5 anni, escludendo la mortalità per altre cause, pari al 91% e in progressivo miglioramento rispetto agli anni precedenti. Dai dati ISTAT in Italia il tumore alla prostata ha causato 7.520 decessi nel 2011³.

Come per la maggior parte dei tumori l'eziologia è multifattoriale, legata a una complessa interazione, in buona parte ignota, tra età, alterazioni degli ormoni androgeni biologicamente attivi in circolo e nel tessuto prostatico, fattori genetici (responsabili della familiarità e della diversa incidenza nelle razze umane) e ambientali. Attualmente un ruolo favorente il cancro alla prostata è stato ipotizzato per i seguenti fattori di rischio:

- età
- razza (la razza nera è più a rischio per elevati livelli circolanti di androgeni, diidrottestosterone e 5-reduttasi)
- fattori ormonali (elevati livelli di testosterone e IGF-1)
- positività anamnestica familiare (25% dei pazienti)
- fattori genetici (9% forme ereditarie; presenti nel 43% nei pazienti con età inferiore a 55 anni)
- stile di vita (dieta ipercalorica e ricca di grassi).

Un ruolo sostanziale nel cancro alla prostata è svolto dagli ormoni. Al pari delle cellule ghiandolari della prostata normale, la crescita delle cellule carcinomatose è condizionata dal livello degli androgeni. L'ormonoterapia, imperniata sulla deprivazione androgenica (chirurgica e/o farmacologica), rappresenta attualmente il cardine del trattamento delle forme di cancro

1. U.O.C. Cardiologia - AULSS1 - Ospedale San Martino di Belluno
 2. U.O.C. Radioterapia - AULSS1- Ospedale San Martino di Belluno
 3. Cardiologia Clinica - Azienda USL 12 Viareggio (LU)
 4. U.O.C. Urologia - Azienda Sanitaria ASL 7 - Ospedale Sirai (Carbonia)
 5. S.S.D. Diagnostica Cardiologica non Invasiva - A.O. Santa Maria di Terni
 6. U.O. Oncologia Medica - A.O. Treviglio-Caravaggio (BG)
 7. U.O. Oncologia - Ospedale Vito Fazzi di Lecce

metastatico ed è talvolta utilizzata, insieme all'intervento chirurgico o alla radioterapia, nelle forme localizzate ad alto rischio a scopo adiuvante o neoadiuvante in una logica di trattamento integrato della neoplasia^{4,5}.

Nonostante sia il tumore più frequente nei maschi, il cancro alla prostata è al terzo posto per letalità tumore-specifica e le malattie cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di morbidità e mortalità in questo gruppo di pazienti⁶⁻⁸. Ciò è probabilmente dovuto alla frequente prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare negli uomini di mezza età o anziani, fasce d'età in cui il tumore alla prostata ha il picco d'incidenza, e alla progressiva anticipazione diagnostica delle forme iniziali della malattia a prognosi favorevole dal punto di vista oncologico.

È noto tuttavia che la riduzione del testosterone determina profonde modificazioni cardiovascolari e può favorire l'insorgenza di eventi avversi cardiovascolari quali infarto miocardico, scompenso cardiaco, ictus e morte cardiovascolare⁹⁻¹⁴. I soggetti in trattamento con terapia di deprivazione androgenica (TDA) sono pertanto da considerare un gruppo di soggetti ad alto

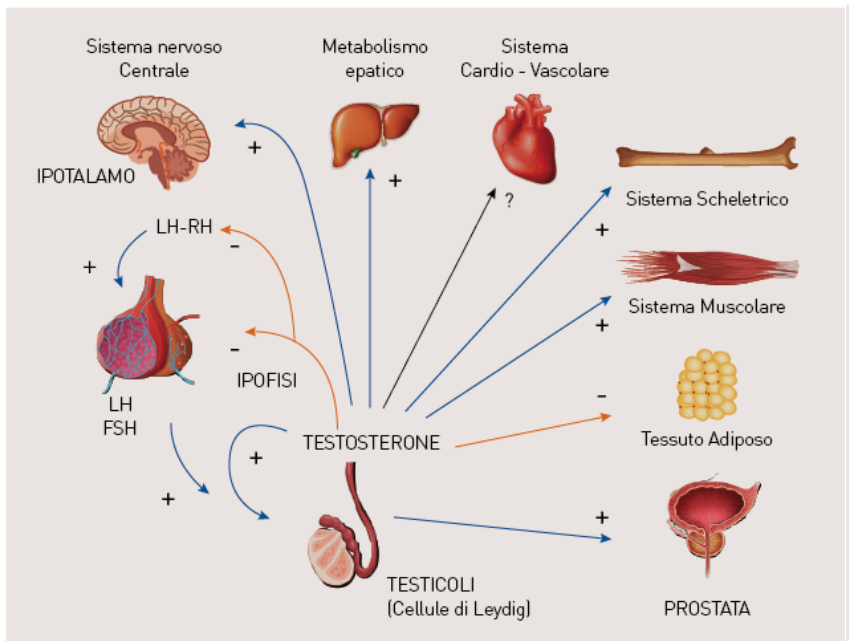


FIGURA 1. Il testosterone viene secreto principalmente (> 90-95%) dalle cellule di Leydig del testicolo sotto lo stimolo degli ormoni follico-stimolante (FSH) e luteinico (LH) ipofisari a loro volta stimolati dai messaggeri ipotalamici (LHRH, Kisspeptin). L'ormone induce la spermatogenesi e la maturazione e differenziazione dei caratteri sessuali maschili. Oltre a tale azione il testosterone interagisce con altri sistemi condizionando la composizione corporea (riduzione della massa adiposa, aumento della massa muscolare, sviluppo osseo) e ha multipli effetti sul metabolismo glucidico (migliora la sensibilità insulinica) e lipidico (riduzione del colesterolo e dei trigliceridi) anche attraverso la regolazione della risposta epatica. Ha multipli effetti sul sistema nervoso centrale (aumento della libido, aumento del tono dell'umore, regolazione della respirazione) e controversi aspetti cardiovascolari diretti (potenziale azione antiaritmica e anti-ischemica, regolazione dell'apoptosi e dell'infiammazione).

rischio cardiovascolare che richiedono una attenta valutazione iniziale, spesso multidisciplinare, e un adeguato programma di trattamento e follow-up¹⁵.

Testosterone, Metabolismo e Rischio Cardiovascolare

Il testosterone è sintetizzato principalmente dalle cellule interstiziali dei testicoli (cellule di Leydig) sotto lo stimolo dell'ormone luteinico (LH) e dell'ormone follicolo stimolante (FSH) prodotti dall'ipofisi (Figura 1). Una minima quota (5-10%) di testosterone viene fornita anche dalle ovaie e dalle ghiandole surrenali. Negli uomini il massimo livello circolante dell'ormone viene raggiunto intorno ai 30 anni per poi calare costantemente al ritmo di 1-2% ogni anno¹⁶. Studi clinici e di comunità, nonostante un certo grado di variabilità nei risultati legata al differente metodo di misura degli ormoni (testosterone totale o libero), al tipo di campione analizzato (giovani vs anziani) e alla durata del follow-up, hanno evidenziato che un basso livello di testosterone circolante è frequente e ha rilevanti implicazioni prognostiche in quanto riduce la sopravvivenza soprattutto per un eccesso di eventi cardiovascolari¹⁰⁻¹⁴. Il testosterone ha complesse azioni metaboliche, non del tutto chiare, importanti per l'omeostasi dei carboidrati, proteine e dei lipidi e interagisce con il tessuto adiposo, muscolare, epatico, cerebrale e cardiovascolare¹⁷ (Figura 1).

Sebbene non sia ancora nota nei dettagli la relazione di causalità, vi è una forte associazione tra ipogonadismo, resistenza insulinica, sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 2¹⁸⁻²⁰: circa il 30-50% dei soggetti con diabete mellito di tipo 2 presentano ipotestosteronemia¹⁸, un basso livello di testosterone libero o coniugato è frequente nei soggetti con sindrome metabolica²⁰, i pazienti con bassi livelli di testosterone sviluppano frequentemente nel lungo termine uno stato di insulino-resistenza, sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 2²¹⁻²⁵, la terapia sostitutiva con testosterone nei diabetici con bassi livelli di testosterone endogeno è in grado di migliorare il controllo glicemico^{14,17}. Evidenze sperimentali indicano che il testosterone è in grado di condizionare le cellule staminali totipotenti indirizzandole in senso muscolare anziché in adipociti²⁶, l'ormone inoltre, inibisce la "maturazione" delle cellule adipose differenziate attraverso l'aumento della lipolisi e la riduzione dell'uptake dei trigliceridi¹⁸, migliora infine la sensibilità all'insulina attraverso il condizionamento del metabolismo epatico^{17,18} e la maggior efficienza dell'attività metabolica delle cellule muscolari^{18,27}. Il testosterone influisce pertanto sulla composizione corporea e la conferma si riscontra proprio nei pazienti con cancro alla prostata in terapia con antiandrogeni, soggetti in cui lo sviluppo dell'obesità centrale (prevalentemente sottocutanea) a scapito della massa muscolare è frequente e avviene precocemente già dopo i primi mesi di trattamento^{15,28}. Tra tessuto adiposo e testosterone esiste una relazione bidirezionale che si auto-mantiene ed è in grado di condizionare l'insulino-resistenza e favorire lo sviluppo della sindrome metabolica^{17,26}: un calo del livello del testosterone determina la crescita del tessuto adiposo che amplifica a sua volta lo stato di ipotestosteronemia attraverso complessi e molteplici meccanismi

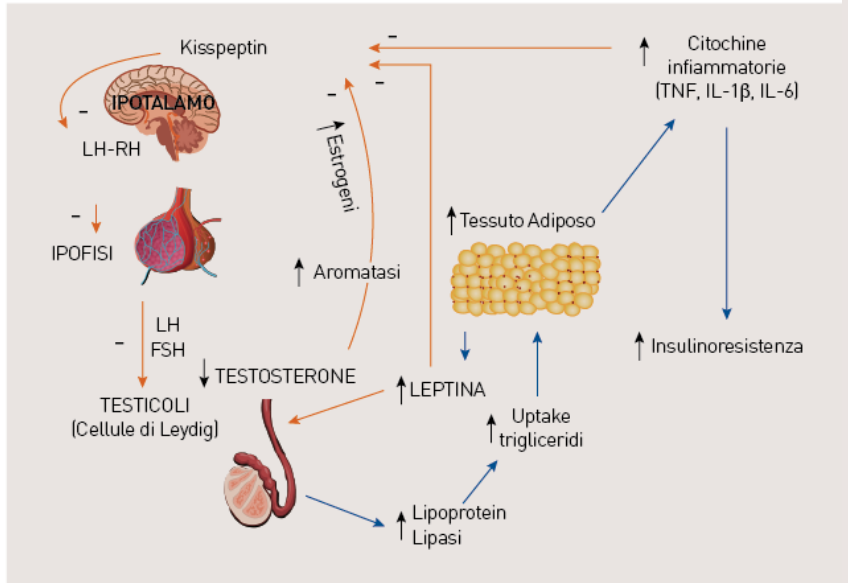


FIGURA 2. L'ipotesi ipotestosteronemia-obesità-adipocitochine. La riduzione dei livelli ematici di testosterone induce un aumento del tessuto adiposo condizionando in senso adipocitico le cellule staminali e stimolando l'attività dell'enzima lipoprotein-lipasi che incrementa la sintesi dei trigliceridi e la maturazione degli adipociti. L'aumento del tessuto adiposo a sua volta riduce ulteriormente il livello del testosterone attraverso l'aumento dell'attività aromatasica (conversione del testosterone in estrogeni) e conseguente inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisario, la produzione di leptina (effetto inibitore diretto sulle cellule di Leydig e sui neuroni ipotalamici secernenti Kisspeptin) e l'iperproduzione di citochine infiammatorie (inibizione dei neuroni ipotalamici) che a loro volta peggioreranno l'insulino-resistenza che può evolvere verso la sindrome metabolica.

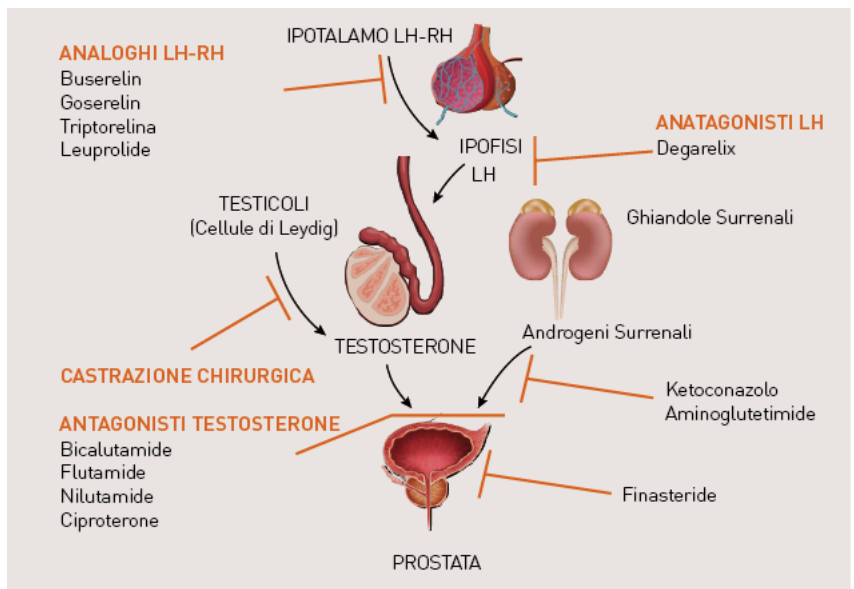


FIGURA 3. Terapia antiandrogenica nel cancro prostatico (vedi testo).

quali la trasformazione del testosterone circolante in 17β -estradiolo (E2) a opera dell'enzima aromatasi, la leptina e le citochine pro-infiammatorie prodotti dagli stessi adipociti (Figura 2).

Non abbiamo a disposizione grandi studi di popolazione che esaminano la relazione tra testosterone e sottofrazioni lipidiche. Le evidenze attuali derivano da studi trasversali condotti su piccoli numeri di pazienti affetti da ipogonadismo e in trattamento sostitutivo oppure in trattamento con antiandrogeni per cancro prostatico. I risultati non sono univoci. In linea generale il testosterone condiziona in senso favorevole il profilo lipidico influenzando sia sul colesterolo che sui trigliceridi. Bassi livelli ormonali determinano un aumento del colesterolo totale per aumento del colesterolo LDL e dei trigliceridi, dubbio è l'effetto sul colesterolo HDL^{14,15,17}. Alcune evidenze indicano che la terapia antiandrogenica si associa a un aumento del colesterolo HDL e a un fenotipo di sindrome metabolica differente dalla classica sindrome contraddistinta da obesità viscerale, alti valori di trigliceridi, basso valore di colesterolo HDL e stato proinfiammatorio^{29,30}. Il trattamento di deprivazione androgenica infatti può non associarsi a modificazioni della pressione arteriosa, del rapporto vita-fianchi, dell'adiponectina, della proteina C reattiva e degli altri indici infiammatori^{29,31} lasciando intendere che la terapia antiandrogenica altera l'equilibrio metabolico e può peggiorare il profilo di rischio cardiovascolare, ma l'intensità dell'effetto dipende da altri fattori costituzionali (familiarità) o ambientali (stile di vita) che andranno valutati nel singolo paziente.

La terapia di Deprivazione Androgenica nel Cancro della Prostata

La terapia di deprivazione androgenica (ADT) è un trattamento che non consente l'attivazione dei recettori per gli androgeni delle cellule bersaglio. Ciò accade per una ridotta produzione di testosterone o per un blocco competitivo indotto a livello del recettore androgenico o combinando i due trattamenti. Il testosterone favorisce la crescita delle cellule normali e di quelle cancerose della prostata. L'ADT può essere chirurgica o farmacologica (Figura 3). L'orchietomia bilaterale rappresenta a tutt'oggi il "Gold Standard" della terapia di deprivazione androgenica, definito come un livello ematico di testosterone < 50 ng/dl* (livello di castrazione), è il metodo più rapido ed economico per ottenere la riduzione permanente del livello ormonale circolante ma è irreversibile e può avere un impatto psicologico non positivo sul paziente. (NOTA: *Sebbene tale livello sia considerato tradizionalmente lo Standard di riferimento, le recenti Linee guida della European Association of Urology [versione 2014] e dell'AIOM [versione 2013] suggeriscono che con gli attuali metodi di determinazione [chemoluminescenza] è più appropriato definire il livello di castrazione come un livello di testosteronemia < 20 ng/dL [1 nmol/L]).

La castrazione farmacologica invece si ottiene con la somministrazione di analoghi del LHRH (buserelin, goserelin, leuprolide e triptorelina), che tuttavia innalzano i livelli del testosterone circolante nelle prime due settimane di terapia (fenomeno del "flare up") con la possibilità di esacerbare

transitoriamente i sintomi legati al cancro (ad es. dolore dovuto alle localizzazioni ossee o peggioramento dei sintomi urinari). Questo fenomeno è prevenibile con la somministrazione associata, per almeno 15 giorni prima di iniziare la terapia con l'analogo, di un antiandrogeno non steroideo (bicalutamide, flutamide, nilutamide).

Una recente alternativa terapeutica volta a evitare il fenomeno del "flare up" è la somministrazione degli antagonisti dello LHRH (degarelix), farmaci che inibendo direttamente la sintesi del LHRH evitano il picco di iper-testosteronemia iniziale indotto dagli agonisti. La recente introduzione in commercio del degarelix, un antagonista dello LHRH di seconda generazione, rappresenta un valida alternativa al trattamento con agonista LHRH + antiandrogeno, e il confronto con la leuprolide ha dimostrato la non inferiorità nel mantenere persistenti livelli ematici < 20 ng/dl, anche se i dati di sopravvivenza a lungo termine non sono al momento disponibili. Non è più consigliata a scopo puramente anti-androgeno, invece, la terapia con estrogeni ad alte dosi per la consistente probabilità di effetti collaterali e complicanze cardiovascolari.

I farmaci ad azione antiandrogenica, non steroidei (bicalutamide, flutamide, nilutamide) e steroidei (ciproterone acetato) in monoterapia costituiscono un'alternativa di seconda scelta alla terapia con analoghi LHRH nella malattia non metastatica: in questo caso i livelli di testosterone restano invariati, ma può comparire ginecomastia e mastodinia. L'ADT è terapia di scelta nel carcinoma prostatico metastatico. Le Linee Guida correnti la inseriscono a pieno titolo anche nel trattamento del carcinoma prostatico localmente avanzato, in combinazione con la radioterapia. Nel carcinoma prostatico localmente avanzato ad alto rischio, la combinazione di terapia ormonosoppressiva e radioterapia ha dimostrato aumento nel controllo biochimico, nella sopravvivenza causa-specifica e nella sopravvivenza globale a 10 anni divenendo lo standard terapeutico (con terapia ormonosoppressiva neoadiuvante-concomitante-adiuvante per 2-3 anni, con somministrazioni di LHRH-analogo, prevalentemente trimestrali) per questa classe di rischio. Inoltre, nei soggetti con carcinoma prostatico a rischio intermedio, la terapia di soppressione androgenica immediata con LHRH-analoghi in associazione alla radioterapia consente una sopravvivenza libera da malattia pari al 77% a 5 anni. In queste classi di rischio pertanto l'associazione alla radioterapia (3D-CRT o IMRT) di ADT assume il ruolo terapeutico principale nel carcinoma prostatico.

ADT a lungo termine (≥ 2 anni) risulta associata a una riduzione (3,2% vs 4,7%) della mortalità tumore-specifica a 5 anni rispetto ad ADT a breve termine (≤ 6 mesi).

La terapia di Deprivazione Androgenica, Mortalità e Morbilità Cardiovascolare

Numerosi sono gli studi che hanno indagato l'impatto dell'ADT sulla mortalità e morbilità cardiovascolare nel paziente con carcinoma prostatico fornendo risultati controversi.

L'ADT influisce indubbiamente sul profilo di rischio cardiovascolare determinando aumento del peso corporeo (in particolare del grasso sottocutaneo), dislipidemia con aumento del colesterolo totale, LDL e HDL e dei trigliceridi, riduzione della sensibilità all'insulina con conseguente iperinsulinemia e lieve rialzo della concentrazione ematica dell'emoglobina glicata. L'ADT non incide significativamente di per sé sulla pressione arteriosa e sulla proteina C reattiva^{15,31}. Dalle evidenze disponibili sembra emergere che la sindrome metabolica è presente in oltre il 50% dei pazienti in ADT continuativa di lungo termine³², essa tuttavia sembra differire nelle sue componenti dalla classica sindrome metabolica contraddistinta dall'aumento del grasso viscerale con ridotto livello di colesterolo HDL e aumento del "milieu" pro-infiammatorio^{30,33}.

Dalle analisi *post hoc* nei pazienti arruolati nei trial clinici e in particolare nella serie degli studi RTOG, EORTC e TROG non è stato segnalato un incremento significativo della mortalità cardiovascolare³⁴⁻³⁶. Risultati differenti scaturiscono, viceversa, nei Registri in cui non vi era una selezione dei pazienti, la durata del trattamento con ADT era più prolungata e il follow-up più esteso e con un maggior numero di eventi. Nel Registro SEER-Medicare che ha descritto una popolazione di uomini con età > 65 anni il trattamento con ADT era associato a un significativo aumento del rischio di coronaropatia, infarto miocardico acuto e morte improvvisa per aritmia ventricolare^{37,38}.

Lo stesso dato è stato successivamente confermato su un'ulteriore coorte di 37.443 reduci statunitensi e in cui la terapia con agonisti dello LHRH era associata a un significativo aumento dell'incidenza di diabete mellito e di malattie cardiovascolari³⁹. Nel Registro CAPSURE, che ha analizzato i pazienti affetti da cancro prostatico localizzato ad alto rischio, i soggetti anziani (età ≥ 65 anni) senza storia di cardiopatia nota, ipertensione o diabete, trattati con prostatectomia e ADT per un periodo di terapia mediano di 4 mesi (range 1-39 mesi) presentavano un'incidenza a 5 anni di morte cardiovascolare del 5,5% rispetto al 2,0% rispetto al gruppo di controllo⁴⁰.

Pur con i limiti derivanti dall'analisi retrospettiva dei dati amministrativi, i risultati dei Registri stanno a indicare che il favorevole rapporto rischio-beneficio della ADT sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma prostatico (PC) ormonosensibile a elevata malignità, cioè caratterizzato da PSA > 20 ng/ml o Gleason score 8-10 o T3, deve essere soppesato con i potenziali effetti metabolici e cardiovascolari proprio in considerazione della tendenza odierna verso una diagnosi sempre più precoce attraverso il PSA, una maggior durata del trattamento e il largo uso degli agonisti LHRH da soli o in associazione con anti-androgeni in grado di determinare un aumento della mortalità e morbilità cardiovascolare⁴¹⁻⁴³. L'ADT può quindi essere considerata alla stregua di un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, appare quindi fondamentale confrontare la riduzione del rischio di morte per cancro della prostata ottenuta con l'ADT (eventualmente associata ad altri trattamenti) con l'aumento di quello per infarto del miocardio e/o malattie cardiovascolari in genere applicando il concetto, ben noto e di frequente utilizzo in oncologia, di rischi competitivi⁴⁴.

Il peso relativo del rischio cardiovascolare conseguente alle comorbidità preesistenti è maggiore proprio nei carcinomi prostatici meno avanzati. D'Amico e collaboratori⁴⁵ hanno confrontato il peso delle comorbidità preesistenti in pazienti con cancro prostatico analizzando due gruppi, uno con malattia localizzata trattata con radioterapia più ADT e il secondo con malattia più avanzata recidiva dopo trattamento locale che hanno ricevuto ADT come terapia di salvataggio.

Gli autori hanno evidenziato come sia proprio il setting di malattia prostatica localizzata quello dove l'aumento di mortalità non-cancro specifica superi quello cancro-specifica. Inoltre, sembra che gli eventi cardiovascolari siano precoci nelle prime fasi del trattamento³⁸ e più frequenti negli anziani e nei pazienti con ipertensione, diabete o patologie cardiovascolari preesistenti quali lo scompenso cardiaco o pregressa coronaropatia⁴⁵⁻⁵³.

La recente introduzione dei nuovi farmaci (vedi paragrafo seguente) nei soggetti con carcinoma prostatico resistente alla terapia ormonale di prima linea ha reso più stringente il tema della sorveglianza e trattamento del rischio cardiovascolare nei pazienti con neoplasie della prostata⁵⁴, soprattutto in considerazione delle favorevoli risposte al trattamento e ai promettenti sviluppi della terapia per la malattia, che sempre più si sta trasformando in patologia cronica.

I progressi terapeutici, se da un lato rincuorano per la migliorata sopravvivenza, dall'altro espongono il paziente ai rischi degli effetti avversi della terapia. Gli effetti secondari dovuti agli effetti mineralcorticoidi (ritenzione di liquidi con ipertensione e ipokaliemia con ipomagnesiemia con possibili aritmie) impongono infatti una attenta sorveglianza e valutazione dello stato cardiovascolare.

I nuovi farmaci antiandrogeni

Enzalutamide

Enzalutamide, precedentemente nota come MDV3100, è un'antagonista per il recettore degli androgeni di seconda generazione. Il farmaco agisce sul segnale androgenico a tre livelli:

1. inibendo il legame androgeno-recettore;
2. bloccando la traslocazione del recettore degli androgeni verso il nucleo;
3. inibendo il legame dell'androgeno al DNA e il reclutamento di co-attivatori.

Enzalutamide ha un'affinità per il recettore degli androgeni da cinque a otto volte maggiore rispetto ai classici antiandrogeni, come la bicalutamide. Ciò rappresenta un aspetto importante dato che l'iperespressione del recettore per gli androgeni è uno dei meccanismi chiamati in causa per spiegare la comparsa dell'ormonoresistenza. Inoltre, a differenza degli antiandrogeni di vecchia generazione, enzalutamide offre il vantaggio di non comportarsi come agonista in caso di iperespressione del recettore per gli androgeni e non induce geni regolati dagli androgeni.

Studio di fase I/II

Enzalutamide è stata valutata per la prima volta *in vivo* in uno studio di fase I/II, condotto in cinque centri statunitensi. Lo studio ha arruolato 140 pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), sia chemio-naïve che pretrattati con docetaxel. I pazienti sono stati trattati con dosi che andavano da 30 a 600 mg al giorno di enzalutamide. L'obiettivo primario dello studio era valutare il profilo di sicurezza e tollerabilità di enzalutamide e stabilire la dose massima tollerata. La maggior parte dei pazienti arruolati nello studio era fortemente pretrattata: circa la metà aveva già ricevuto chemioterapia, il 73% era già stato trattato con almeno due linee ormonali di cui una, nel 45% dei casi, era rappresentata dal ketoconazolo. Un certo grado di attività antitumorale è stato osservato a tutti i livelli di dose somministrati. Nello specifico, i 59 pazienti con malattia misurabile trattati con enzalutamide hanno ottenuto una risposta parziale nel 22% dei casi e stabilità di malattia nel 49%. Per i 109 pazienti con malattia ossea è stata osservata stabilità di malattia nel 56% dei casi. Il tempo mediano alla progressione del PSA è risultato pari a 27 settimane e il tempo mediano alla progressione radiologica è stato di 47 settimane, sebbene quest'ultimo sia stato notevolmente più lungo nei pazienti non ancora trattati con chemioterapia (60 settimane) rispetto a quelli post-chemioterapia (29 settimane). Una riduzione del PSA $\geq 50\%$ è stata osservata nel 62% dei pazienti chemio-naïve e nel 51% dei pazienti già trattati con chemioterapia. Inoltre, è stata osservata una conversione delle cellule tumorali circolanti da sfavorevoli a favorevoli in 25 (49%) dei 51 pazienti, dimostrando come enzalutamide abbia un effetto positivo anche su questo sottogruppo a prognosi peggiore. L'astenia è stata la tossicità più comune (11% dei pazienti) e in genere migliorava con la riduzione o l'interruzione del farmaco. Tre pazienti (2%) hanno riportato convulsioni alla dose di 360 mg o superiore: due di questi pazienti erano in terapia con farmaci in grado di abbassare la soglia convulsiva.

Basandosi sugli effetti collaterali riportati e sull'efficacia del farmaco, la dose massima tollerata è stata 240 mg al giorno, senza ottenere ulteriore beneficio utilizzando dosi maggiori, mentre quella raccomandata per gli studi futuri è 160 mg al giorno (4 capsule da 40 mg).

Studio di fase III nei pazienti pre-trattati con docetaxel: lo studio AFFIRM

Sulla base dei dati positivi ottenuti dallo studio di fase I/II, enzalutamide è stata testata in uno studio di fase III: lo studio AFFIRM. Trattasi di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di enzalutamide in pazienti affetti da mCRPC e trattati in precedenza con almeno una linea di terapia contenente docetaxel.

Per questo trial sono stati arruolati 1.199 pazienti in grado di soddisfare i seguenti criteri d'inclusione: livelli di testosterone compatibile con la castrazione (< 50 ng/dl), progressione di malattia durante o a seguito di un regime chemioterapico contenente docetaxel. Ai pazienti veniva richiesto di continuare la terapia di deprivazione androgenica mentre i corticoste-

roidi non erano necessari, ma il loro uso come terapia concomitante era consentito. Il 48% dei pazienti nel braccio con enzalutamide e il 46% dei pazienti nel braccio trattato con il placebo hanno ricevuto corticosteroidi. La popolazione in esame è stata randomizzata 2:1 a ricevere enzalutamide 160 mg/die (800 pazienti) o placebo (399 pazienti).

Il trattamento con enzalutamide/placebo veniva continuato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabili, inizio di un nuovo trattamento antitumorale sistemico per il tumore prostatico o ritiro del consenso da parte del paziente. L'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza globale. La stratificazione del campione è stata eseguita sulla base del performance status e del grado di dolore; le caratteristiche cliniche dei pazienti sono risultate ben bilanciate nei due gruppi di trattamento. Dopo un periodo di circa 30 mesi, durante i quali sono stati registrati 520 decessi, è stata eseguita una prima analisi *ad interim* pre-pianificata. Nel braccio trattato con enzalutamide la sopravvivenza globale è risultata pari a 18,4 mesi (95% CI 17,3-NR) rispetto ai 13,6 mesi (95% CI 11,3-15,8) del braccio di controllo (HR 0,63; 95% CI 0,53-0,75; $p < 0,001$), con una riduzione del rischio di morte del 37%. Enzalutamide è risultata superiore rispetto al placebo anche per quanto riguarda gli obiettivi secondari dello studio che includevano la percentuale di pazienti con una riduzione del PSA $\geq 50\%$ (54% vs 2%; $p < 0,001$), tassi di risposta delle lesioni dei tessuti molli (29% vs 4%; $p < 0,001$), tempo alla progressione del PSA (8,3 vs 3,0 mesi; HR 0,25; $p < 0,001$), sopravvivenza libera da progressione radiologica (8,3 vs 2,9 mesi; HR 0,40; $p < 0,001$), tempo al primo evento scheletrico (16,7 vs 13,3 mesi; HR 0,69; $p < 0,001$) e tasso di risposta in termini di qualità di vita (43% vs 18%; $p < 0,001$). Il beneficio di enzalutamide è stato riscontrato in tutti i sottogruppi pre-specificati, indipendentemente dall'età (pazienti con età inferiore o superiore ai 65 anni), dall'area geografica in cui veniva somministrato il trattamento, dall'intensità del dolore basale e dal tipo di progressione al momento dell'arruolamento (basata sull'incremento del PSA o radiologica). Le analisi *post hoc* per sottogruppi hanno dimostrato un beneficio di enzalutamide nei pazienti con età superiore o inferiore a 75 anni, così come nei pazienti con malattia viscerale se paragonata al placebo. All'analisi multivariata, è stato dimostrato un vantaggio in sopravvivenza per i pazienti con ECOG performance status 0-1 rispetto al 2, con minore intensità del dolore basale, con progressione di malattia basata sul rialzo del PSA e non radiologica, senza malattia viscerale, con valori di LDH inferiori e più alti livelli di emoglobina al momento dell'arruolamento. Gli effetti collaterali più comuni nel braccio trattato con enzalutamide sono stati fatigue, diarrea, vampate di calore, mialgie, ipertensione arteriosa e cefalea.

Eventi avversi di grado 3-4 si sono verificati nel 47% dei pazienti trattati con enzalutamide e nel 53% di quelli trattati con placebo. Sono stati registrati inoltre 5 casi di convulsioni (0,6%), completamente risolti, tutti nel braccio con enzalutamide, nonostante fossero stati esclusi dallo studio i pazienti con fattori di rischio per convulsioni (storia recente di eventi cerebrovascolari, convulsioni febbrili, attacchi ischemici transitori negli ultimi 12 mesi e anche uso di certi farmaci in grado di abbassare la soglia per

le convulsioni o prolungare l'intervallo QT come insulina, antidepressivi triciclici, antiaritmici). Dei 5 pazienti, uno era stato trattato con lidocaina, uno aveva atrofia cerebrale in seguito all'utilizzo di alcol e due avevano metastasi cerebrali. Per questi pazienti il trattamento con enzalutamide è stato interrotto definitivamente. Sulla base di tale dato, attualmente è controindicata la prescrizione di enzalutamide a pazienti con storia di convulsioni o con fattori predisponenti come danni cerebrali, ictus, ripetizioni cerebrali o alcolismo, o a pazienti che assumono farmaci che possono abbassare la soglia per le convulsioni.

Alla luce dei risultati ottenuti alla prima analisi *ad interim*, lo studio AFFIRM è stato interrotto e ai pazienti randomizzati nel braccio placebo è stata offerta la possibilità di ricevere enzalutamide. Nel 2012 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'enzalutamide per i pazienti affetti da mCRPC progrediti dopo una terapia contenente taxani.

Sviluppi futuri del farmaco: lo studio PREVAIL

Enzalutamide è stata recentemente valutata anche nei pazienti affetti da mCRPC (carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione) non ancora trattati con chemioterapia. In uno studio di fase III, in doppio cieco, sono stati randomizzati 1.717 pazienti a ricevere enzalutamide alla dose di 160 mg al giorno o placebo. Gli obiettivi primari erano la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione radiologica. Lo studio è stato interrotto dopo che un'analisi *ad interim* preplanificata, condotta dopo che erano stati riportati 540 decessi, ha mostrato un beneficio per enzalutamide. Nello specifico, il tasso di sopravvivenza libera da progressione radiologica a 12 mesi è stato del 65% per i pazienti trattati con enzalutamide rispetto al 14% dei pazienti trattati con placebo (riduzione del rischio dell'81%, HR nel gruppo con enzalutamide 0,19, 95% CI 0,15-0,23; $p < 0,001$). Il 72% dei pazienti trattati con enzalutamide e il 63% di quelli trattati con placebo erano vivi alla data di cut-off (riduzione del rischio di morte del 29%; HR 0,71; 95% CI 0,60-0,84; $p < 0,001$).

Il beneficio di enzalutamide è stato dimostrato anche per tutti gli end-point secondari come il tempo all'inizio di una chemioterapia citotossica (HR 0,35), tempo al manifestarsi del primo evento scheletrico (HR 0,72), risposta completa o parziale dei tessuti molli (59% vs 5%), tempo alla progressione biochimica (HR 0,17) e tasso di riduzione del PSA $\geq 50\%$ (78% vs 3%) ($p < 0,001$ per tutti gli end-point). Gli eventi avversi più comuni nel braccio con enzalutamide sono stati l'astenia e l'ipertensione arteriosa.

Gli ottimi risultati ottenuti da questo nuovo farmaco vanno ad arricchire lo scenario terapeutico dei pazienti affetti da mCRPC. Nonostante lo sviluppo di una malattia resistente alla castrazione, il beneficio ottenuto con l'utilizzo di enzalutamide pone l'accento sulla possibilità di continuare ad agire sull'attività del recettore androgenico anche in questa fase.

Abiraterone acetato

Abiraterone acetato (AA), analogo del pregnenolone, è un inibitore ad alta affinità selettivo e irreversibile del citocromo P450c17 (CYP17).

Abiraterone deriva da studi di *molecular-modelling* effettuati sul pregnenolone (che è un substrato del CYP17) al fine di ottenere un inibitore selettivo dell'enzima. Inibendo CYP17, infatti, abiraterone blocca l'attività enzimatica responsabile della conversione dei precursori androgenici in androgeni. Inoltre il CYP17 è iperespresso nelle cellule dei tumori della prostata resistenti alla castrazione e non nelle cellule prostatiche normali. In particolare, somministrando abiraterone si ottiene un'inibizione dell'attività idrossilasica e liasica del CYP17, che conduce a un blocco della sintesi di tutte le molecole "a valle" rispetto al pregnenolone. Quest'azione in ultima analisi porta al blocco della sintesi androgenica, ma anche a un effetto indesiderato, che è rappresentato dall'abbassamento della cortisolemia. Tale riduzione provoca un aumento dell'ACTH di derivazione ipofisaria e una successiva stimolazione della via glucocorticoide che, a causa del blocco indotto da abiraterone, non potrà aver luogo. Ne consegue quindi un'iperattivazione della via mineralocorticoide, con conseguente aumento dei livelli del desossicorticosterone e del corticosterone, dotati di attività mineralocorticoide, seppur più debole rispetto all'aldosterone. La somministrazione del solo abiraterone porterebbe quindi a una prevista tossicità mineralocorticoide i cui effetti si tradurrebbero in ipokaliemia, ipertensione e sovraccarico di fluidi. La somministrazione contemporanea di basse dosi di prednisone aumentando i livelli di glucocorticoide compensa gli effetti dovuti all'aumentata attività mineralocorticoide. In seguito all'azione di abiraterone i livelli sierici di testosterone si riducono in modo importante. Abiraterone, infatti, esplica la sua azione inibitoria in tutte le sedi di produzione androgenica (testicoli, surreni e cellule tumorali). Inoltre agisce come fattore pro-apoptotico delle cellule tumorali che nella fase di malattia resistente alla castrazione acquisiscono la capacità di sintetizzare autonomamente il testosterone e iperesprimono CYP17.

Sviluppo del farmaco

Lo sviluppo clinico di abiraterone è stato notevolmente rapido. I primi trial clinici di fase I risalgono, infatti, al 2008, cui seguirono gli studi di fase II/III nel 2009-2010. Abiraterone è stato quindi approvato nel 2011 sia dall'FDA (Food and Drug Administration) che dall'EMA (European Medicines Agency) nella fase di malattia metastatica resistente alla castrazione, in pazienti già sottoposti a chemioterapia con docetaxel. Da aprile 2013 il farmaco è disponibile in Italia in tale fase di malattia e da settembre 2014 è prescrivibile nel carcinoma della prostata resistente alla castrazione, in progressione dopo blocco androgenico massimale e successivo *withdrawal*.

Studi di fase I

I due principali studi di fase I sono stati pubblicati tra il 2008 e il 2010. Nel primo studio 21 pazienti con mCRPC naïve da chemioterapia e ketocozolo ricevevano dosi scalari di abiraterone, comprese tra i 250 e i 2.000 mg/die. Obiettivi dello studio erano la valutazione della sicurezza e della tollerabilità del farmaco e l'individuazione della dose adeguata da utilizzare negli studi successivi di fase II. Abiraterone è stato complessivamente ben

tollerato: le tossicità attese, quali ipertensione e ipokaliemia, sono state controllate dalla somministrazione contemporanea di eplerenone.

È stata inoltre osservata un'importante attività antitumorale del farmaco in termini di riduzione del PSA (riduzione > 50% nel 57% dei pazienti), di regressione delle lesioni target (62% di risposte obiettive) e di riduzione dell'utilizzo di farmaci analgesici. L'attività antitumorale era presente a tutti i dosaggi: nonostante ciò, a causa del raggiungimento di un plateau negli effetti farmacodinamici, è stata scelta la dose di 1.000 mg/die. La somministrazione di abiraterone è risultata inoltre essere associata ad aumentati livelli di ACTH e a livelli soppressi di testosterone. Il secondo studio di fase I ha arruolato 33 pazienti affetti da mCRPC, naïve da chemioterapia (il 58% dei pazienti aveva già effettuato terapia con ketoconazolo), che ricevevano anch'essi dosi scalari di abiraterone acetato, anche in questo caso tra i 250 e i 1.000 mg/die. Obiettivo primario dello studio era l'individuazione della dose massima tollerata; obiettivi secondari erano la valutazione farmacocinetica ed endocrina del farmaco. Anche in questo studio, come nel precedente, la dose massima tollerata di abiraterone acetato non è stata raggiunta. La soppressione degli androgeni era evidente a tutti i dosaggi del farmaco. Il buon profilo di tollerabilità e il quadro delle risposte cliniche osservate hanno portato a individuare la dose da somministrare in 1.000 mg/die. Una riduzione del PSA di almeno il 50% è stata osservata nel 55% dei pazienti (il 47% aveva già effettuato terapia con ketoconazolo). Gli effetti collaterali da iperattività mineralocorticoide sono stati prevenuti con la somministrazione di prednisone a bassi dosaggi che gli autori hanno consigliato di utilizzare in tutti gli studi successivi. Tutti gli eventi avversi sono stati di grado 1-2. Abiraterone acetato ha quindi mostrato una buona attività nell'mCRPC, inclusi i pazienti già trattati con ketoconazolo. Gli studi di fase I hanno quindi identificato in 1.000 mg/die la dose di abiraterone da utilizzare in un'unica somministrazione giornaliera a stomaco vuoto, poiché l'analisi farmacocinetica dello studio di Attard ha dimostrato che l'assunzione del farmaco con cibo ricco di grassi ne incrementa in modo importante l'assorbimento. Si associa prednisone 5 mg bid per ridurre l'incidenza di effetti collaterali da iperattività mineralocorticoide.

Studi di fase II

Il trial di fase II pubblicato da Attard nel 2009, che ha seguito lo studio di fase I sopra citato, valutava il trattamento di 42 pazienti con mCRPC con abiraterone alla dose di 1.000 mg/die in cicli di 28 giorni, associato a eplerenone 50-200 mg/die. Obiettivo primario dello studio era una riduzione del PSA > 50% a 12 settimane dall'avvio del trattamento. Tale riduzione è stata osservata nel 67% dei pazienti. Su 24 pazienti valutabili per risposta delle lesioni misurabili secondo i criteri RECIST, il 37,5% ha ottenuto una risposta parziale. Inoltre la quota delle cellule tumorali circolanti (CTC) si è ridotta di più del 30%. Un altro studio di fase II ha arruolato 33 pazienti affetti da mCRPC, naïve da chemioterapia o ketoconazolo, trattati con abiraterone acetato 1.000 mg/die in associazione a prednisone 5 mg per due volte al giorno. Obiettivo primario dello studio era anche in questo

caso la riduzione del PSA > 50%; obiettivi secondari erano la durata della risposta e il tempo alla progressione biochimica. La riduzione > 50% è stata osservata nel 79% dei pazienti. Nel 67% di questi, la risposta si è mantenuta per 12 settimane. In due casi il PSA ha raggiunto livelli non dosabili, con buona risposta anche a livello radiologico (stabilità delle lesioni ossee e scomparsa di un'adenopatia). Abiraterone ha quindi mostrato un importante beneficio in questa popolazione di pazienti, in termini di prolungate e buone risposte alla terapia. A questo trial di fase II è seguita nel 2011 nella stessa popolazione la valutazione di efficacia e sicurezza ed è stato studiato il *flare* osseo. Il *flare* osseo è definito dagli autori come quel fenomeno in cui si documenta, a sei mesi dall'avvio della terapia, un reperto scintigrafico di stabilità o risposta, quando dopo i primi tre mesi di terapia si era verificata una progressione scintigrafica di malattia, associata a una riduzione del PSA > 50%. I dati hanno confermato i risultati di efficacia dello studio precedente e, per quanto riguarda la tollerabilità e la sicurezza del farmaco, gli eventi avversi che sono stati registrati (astenia, vampate di calore, dolore osseo, edemi periferici, artralgie, ipokaliemia, capogiri) sono stati principalmente di grado 1-2. Su ventitré pazienti valutabili il *flare* osseo è stato riscontrato nel 48% dei casi e nel 33% della popolazione complessiva. In conclusione, il significato del fenomeno del *flare* osseo è controverso, suggerendo comunque una possibile discordanza iniziale tra il valore del PSA e il reperto scintigrafico, che può cambiare nel tempo. Per questo, i criteri elaborati dal PCWG2 (Prostate Cancer Working Group 2) raccomandano la valutazione con scintigrafia ossea dopo almeno 12 settimane dall'avvio della terapia con abiraterone. È inoltre definito come progressione ossea il riscontro di due o più lesioni, confermate a una seconda scintigrafia ossea dopo almeno sei settimane. Nel 2010 sono stati pubblicati due importanti studi di fase II nel setting di pazienti affetti da mCRPC già trattati con chemioterapia con docetaxel. Nel primo studio 58 pazienti già trattati con docetaxel (il 57% dei quali già trattato anche con ketoconazolo) ricevevano abiraterone acetato (1.000 mg/die) in associazione a prednisone (5 mg/die). Obiettivo primario era la risposta biochimica (riduzione dei valori del PSA > 50%). Obiettivi secondari erano le risposte obiettive secondo i criteri RECIST, la modificazione del performance status, la sicurezza del farmaco e la conta delle CTC. I risultati hanno mostrato una riduzione del PSA nel 36% dei pazienti. Inoltre il 18% dei pazienti con lesioni target ha avuto una risposta parziale ad abiraterone. Nel 28% dei pazienti si è assistito a un miglioramento del performance status. Nel 34% dei pazienti si è evidenziata una riduzione delle CTC fino a valori < 5/ml. Il farmaco si è rivelato ben tollerato, con evidenza di eventi avversi per lo più di grado 1-2. Il secondo studio di fase II che considerava la popolazione di pazienti affetti da mCRPC trattati con docetaxel è stato pubblicato nel 2010. Sono stati valutati 47 pazienti; modalità e dosaggi di somministrazione di abiraterone erano gli stessi dello studio precedente. Obiettivo primario era anche in questo caso la risposta biochimica (riduzione del PSA > 50%). Obiettivi secondari erano, come nel precedente

studio, la percentuale di risposte obiettive, la variazione del performance status, la conta delle CTC, la sicurezza e tollerabilità del farmaco. La riduzione del PSA > 50% è stata osservata nel 51% dei pazienti, la riduzione delle CTC nel 63%. Il 27% dei pazienti ha mostrato una risposta parziale secondo i criteri RECIST. Abiraterone ha quindi mostrato una significativa attività antitumorale, oltre a una buona tollerabilità.

Studio di fase III

Lo studio COU-AA-301 è un trial internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco. Lo studio si caratterizza per l'elevata numerosità dei pazienti (n = 1.195), arruolati tra il 2008 e il 2009 in 147 ospedali in 13 Paesi. Tutti i pazienti arruolati, affetti da mCRPC in progressione dopo chemioterapia con docetaxel erano randomizzati 2:1 a ricevere un trattamento con abiraterone acetato 1.000 mg associato a prednisone 5 mg bid vs placebo associato a prednisone 5 mg per 2 volte al giorno. Poiché gli studi di fase II facevano prevedere un potenziale importante impatto del farmaco sulla sopravvivenza globale (OS), la scelta della randomizzazione 2:1 è stata effettuata con l'intento di poter offrire a un maggior numero di pazienti possibile un trattamento attivo. Obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza globale. Obiettivi secondari erano la risposta biochimica, la sopravvivenza libera da progressione radiologica, il tasso di risposte obiettive secondo i criteri RECIST, gli eventi scheletrici e la riduzione del dolore. L'analisi *ad interim* è stata condotta dopo i primi 534 decessi a un follow-up mediano di 12,8 mesi; la mediana di trattamento è stata di 8 mesi nel gruppo trattato con abiraterone e di 4 mesi nel gruppo trattato con placebo. I risultati hanno mostrato un'aumentata OS nel gruppo di trattamento con abiraterone (14,8 vs 10,9 mesi) con riduzione del 35% del rischio di morte per i pazienti trattati con abiraterone (HR 0,65; CI 95% 0,54-0,77; p < 0,001). Tale vantaggio di sopravvivenza è stato confermato anche nella successiva analisi per sottogruppi (tipo di trattamento, PS ECOG 0-1 vs 2, presenza vs assenza di dolore, numero delle precedenti linee di chemioterapia). Anche gli obiettivi secondari sono stati raggiunti: un beneficio in termini di aumentato tempo alla progressione del PSA (10,2 vs 6,6 mesi), aumentata sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS) (5,6 vs 3,6 mesi) e aumentate risposte del PSA (29,5% vs 5,5%). Inoltre nei pazienti trattati con abiraterone una significativa riduzione del dolore era già evidente dopo il 1° mese. In considerazione dei risultati che mostravano una superiorità del farmaco come trattamento attivo, è stato aperto il cieco e concesso il crossover al trattamento attivo ai pazienti in progressione inclusi nel braccio di controllo. Prima del crossover sono stati valutati i risultati dell'analisi finale. Essi mostravano, a un follow-up più lungo (FU mediano di 20,2 mesi), un aumentato beneficio in termini di sopravvivenza nel gruppo trattato con abiraterone (15,8 vs 11,2 mesi) (HR 0,74; 95% CI 0,64-0,86; p < 0,0001).

La superiorità di abiraterone in termini di aumentata OS si è mantenuta in tutti i sottogruppi analizzati, indipendentemente dal performance status secondo ECOG al basale, dal numero delle chemioterapie precedenti,

dal tipo di progressione, dall'età, dalla presenza di malattia viscerale, dai valori di PSA, LDH e ALP al baseline e dalla regione di appartenenza. È importante sottolineare come il beneficio del trattamento con abiraterone sia presente anche in quelle classi di pazienti la cui gestione clinica è spesso più complicata, in particolar modo nei pazienti anziani (> 75 anni) e nei pazienti con malattia viscerale. La successiva analisi *post hoc* dello studio COU-AA-301, presentata al Congresso ASCO del 2012, ha evidenziato come il beneficio di abiraterone sia indipendente dalla durata della precedente chemioterapia con docetaxel (> o < 3 mesi) e dal tempo alla progressione dopo docetaxel (> o < 3 mesi). Fra i pazienti trattati con abiraterone la progressione a docetaxel più tardiva o più precoce non ha portato alcuna differenza significativa in termini di OS e questo dato conferma come l'efficacia di abiraterone sia indipendente dalla precedente risposta a docetaxel. Il farmaco è stato ben tollerato. Gli eventi avversi più frequenti erano rappresentati da fatigue, dolore dorsale, nausea e artralgie, nella maggior parte dei casi di grado 1 o 2. Da sottolineare il fatto che questi effetti avversi erano presenti in entrambi i gruppi, sia nel braccio sperimentale che nel braccio di controllo: essi potrebbero pertanto essere dovuti più alla patologia di base che al trattamento attivo.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali dovuti a un'aumentata attività mineralocorticoide (ritenzione idrica, ipokaliemia, ipertensione), questi erano maggiormente presenti nel gruppo di pazienti trattato con abiraterone ed erano ben controllati dalla contemporanea somministrazione di prednisone a basse dosi. Per quanto riguarda invece la tossicità cardiaca, alterazioni del ritmo quali la tachicardia sinusale e la fibrillazione atriale sono state più frequenti nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo (12,4% vs 10,4%). Gli eventi avversi hanno portato a una riduzione di dosaggio in rari casi, in entrambi i bracci di trattamento. Durante il trattamento con abiraterone solamente il 3,5% dei pazienti ha ridotto il dosaggio del farmaco in corso di studio e solo l'1,6% dei pazienti a causa di una tossicità direttamente correlabile ad abiraterone. Per quanto riguarda l'analisi degli end-point aggiuntivi, è stato sottolineato il beneficio di abiraterone in termini di riduzione del dolore osseo, allungamento del tempo alla comparsa del primo evento scheletrico (SRE) e di fatigue.

SRE e dolore osseo. Abiraterone ha mostrato un impatto favorevole sui sintomi legati a malattia ossea. Nello specifico, si è riscontrata nel gruppo di trattamento con abiraterone un'aumentata palliazione del dolore, associata a un ridotto tempo per ottenere l'effetto analgesico (1 vs 3,7 mesi). Inoltre il farmaco ha prolungato in modo significativo il tempo alla progressione ossea (9,3 mesi vs 4,6 mesi). Per quanto riguarda gli SRE (definiti come fratture patologiche o compressioni del midollo spinale o necessità di radioterapia palliativa o interventi chirurgici alle ossa), questi si sono verificati in percentuale simile nei due gruppi di trattamento. Nel gruppo trattato con abiraterone però si è ottenuto un prolungato tempo al primo evento scheletrico (25 vs 20,3 mesi). Questi risultati sottolineano il beneficio di abiraterone nei pazienti affetti da metastasi ossee, sia in termini di riduzione

del dolore e conseguente aumentata qualità di vita che in termini di ritardo alla comparsa degli SRE.

Fatigue. La fatigue è un sintomo importante e spesso fortemente invalidante per il paziente, che impatta in modo significativo sulla qualità di vita. Per la valutazione di questo sintomo, è stato utilizzato il questionario Brief Fatigue Inventory. I risultati hanno evidenziato come vi sia stato un miglioramento significativo dell'intensità della fatigue nel 58,1% vs il 40,3% dei pazienti e una riduzione dell'interferenza della fatigue nella vita quotidiana (55% vs 38%) nei pazienti trattati con abiraterone vs braccio di controllo rispettivamente.

Ultime novità e prospettive future

COU-AA-302 è un trial internazionale randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha confrontato abiraterone associato a prednisone con il solo prednisone più placebo in 1.088 uomini affetti da mCRPC asintomatici o paucisintomatici, non ancora sottoposti a chemioterapia. Sono stati valutati gli effetti del trattamento sulla sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS) e sulla sopravvivenza globale (OS). I risultati della seconda analisi *ad interim* hanno mostrato un vantaggio per il braccio di trattamento con abiraterone, in termini di rPFS (16,5 vs 8,2 mesi) e di OS (35,3 vs 30,1 mesi). Inoltre, anche l'analisi degli end-point secondari ha evidenziato un beneficio per abiraterone, in particolare per quanto riguarda il ritardato utilizzo di terapia analgesica e il prolungato tempo ad avvio di chemioterapia. Il dato di sopravvivenza a favore del braccio trattato con abiraterone è stato confermato (OS: 34,7 vs 30,3 mesi) dall'analisi finale dello studio presentata all'ESMO 2014. In considerazione dei risultati dello studio COU-AA-302, a settembre 2014 abiraterone è stato approvato in Italia e messo in commercio nel trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione in uomini asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente.

Gli studi sopra presentati hanno testato il farmaco utilizzando come confronto il placebo; siamo in attesa di trial che utilizzino "comparators" più adeguati, anche al fine di integrare i diversi farmaci che stanno emergendo nella cura della malattia avanzata in una corretta sequenza di trattamento. In particolare, sono in corso trial che studiano l'eventuale associazione di abiraterone con altri farmaci, sia di tipo ormonale che non ormonale (i.e. enzalutamide, radium 223) nel trattamento dell'mCRPC. Abiraterone acetato è un farmaco dotato di significativa attività antitumorale e buon profilo di tollerabilità, caratteristiche che lo rendono un trattamento idoneo per i pazienti affetti da mCRPC sia pretrattati che naïve da chemioterapia.

La Gestione del paziente candidato o in trattamento con Terapia di Deprivazione androgenica

Sebbene sia in atto una revisione critica circa il ruolo del blocco androgenico nelle forme non avanzate di malattia^{55,56} una consistente quota dei pazienti con neoplasia prostatica in un qualche momento della storia

naturale della malattia verrà sottoposto ad ADT⁵⁷, alcuni di essi anche per molti anni⁵⁸. Da una parte sarà quindi l'oncologo a valutare l'entità attesa di riduzione del rischio cancro-specifico in base al *setting* di utilizzo (neoadiuvante, adiuvante, metastatico), alle caratteristiche della malattia e al tipo di trattamento da utilizzare. Dall'altra è però fondamentale fornire una stima del rischio cardiovascolare del paziente prima dell'inizio del trattamento. Diretta conseguenza di ciò è che ogni paziente candidato ad ADT dovrebbe ricevere una valutazione cardiologica basale completa ed essere successivamente monitorato nel tempo.

La valutazione basale, non diversamente da altri *setting* oncologici e non, dovrebbe consistere in un'attenta anamnesi, esame obiettivo, ECG, esami ematochimici (glicemia, emoglobina glicata, profilo lipidico, transaminasi, bilirubinemia, emocromo, uricemia, azotemia, creatinina, elettroliti, esame urine con albuminuria) e successivi esami strumentali secondo necessità (vedi capitolo su diabete e sindrome metabolica).

Dato il notevole impatto della mortalità cardiovascolare in pazienti con tumore della prostata che ricevono ADT è indispensabile concentrarsi su interventi che possano ridurre tale rischio così da aumentare indirettamente la sopravvivenza globale cancro-specifica. Quindi è necessario intervenire il più precocemente possibile sui fattori di rischio cardiovascolare modificabili. È opportuno evidenziare i benefici di una dieta a basso contenuto di grassi, promuovere l'esercizio aerobico, l'interruzione del fumo e migliorare il profilo glico-metabolico e l'assetto lipidico con opportuna terapia farmacologica se necessario.

Non è possibile pensare che sia sufficiente una visita basale prima dell'ADT per ottenere un'efficace azione sui fattori di rischio preesistenti. È fondamentale la collaborazione con il medico di medicina generale (MMG) estendendo il concetto di multidisciplinarietà e coinvolgendolo nella gestione proattiva del paziente con cancro prostatico.

Dato l'aumento di rischio cardiovascolare è opportuno programmare, sempre in accordo con il MMG, un follow-up cardiologico per tutta la durata dell'ADT soprattutto nei pazienti con cardiopatia nota⁵², diabete mellito, ipertensione arteriosa⁵⁹ in accordo con gli attuali orientamenti e percorsi definiti dalle Linee Guida^{60,61}.

Bibliografia

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jan-Feb; 64(1):9-29.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 Apr; 49(6):1374-403.
3. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2014. <http://www.registri-tumori.it/cms/it/node/3411>
4. Salvioni R, Nicolai N, Stagni S, Piva L. Neoplasie dell'apparato genitale maschile. In "Buonadonna G., Robustelli della Cuna G., Valagussa P., *Medicina Oncologica*" – VIII Edizione, Milano 2007, pp 1137-72.
5. Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18; [4]:CD006019.
6. Satariano WA, Ragland KE, Van Den Eeden SK. Cause of death in men diagnosed with prostate carcinoma. *Cancer.* 1998 Sep 15; 83(6):1180-8.
7. Groome PA, Rohland SL, Siemens DR, et al. Assessing the impact of comorbid illnesses on death within 10 years in prostate cancer treatment candidates. *Cancer.* 2011 Sep 1; 117(17):3943-52.
8. Riihimäki M, Thomsen H, Brandt A, Sundquist J, Hem-

- minki K. What do prostate cancer patients die of? *Oncologist*. 2011; 16(2):175-81.
9. Jackson G. Testosterone deficiency syndrome (TDS) and the heart. *Eur Heart J*. 2010 Jun; 31(12):1436-7.
 10. Haring R, Völzke H, Steveling A, et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J*. 2010 Jun; 31(12):1494-501.
 11. Sievers C, Klotsche J, Pieper L, et al. Low testosterone levels predict all-cause mortality and cardiovascular events in women: a prospective cohort study in German primary care patients. *Eur J Endocrinol*. 2010 Oct; 163(4):699-708.
 12. Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, Svartberg J. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol*. 2009 Sep; 161(3):435-42.
 13. Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol*. 2011 Nov; 165(5):687-701.
 14. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, et al. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc*. 2013 Nov 15; 2(6):e000272.
 15. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Epidemiology and Prevention, the American Cancer Society, and the American Urological Association. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation*. 2010 Feb 16; 121(6):833-40.
 16. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Dec; 89(12):5920-6.
 17. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol*. 2013 Apr 29; 217(3):R25-45.
 18. Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *J Endocrinol*. 2014 Jan 27; 220(3):R37-55.
 19. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl*. 2009 Jan-Feb; 30(1):23-32.
 20. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med*. 2011 Jan; 8(1):272-83.
 21. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000 Apr; 23(4):490-4.
 22. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004 May; 27(5):1036-41.
 23. Yeap BB, Chubb SA, Hyde Z, et al. Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non-diabetic older men: the Health In Men Study. *Eur J Endocrinol*. 2009 Oct; 161(4):591-8.
 24. Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, Svartberg J. Low testosterone and sex hormone-binding globulin levels and high estradiol levels are independent predictors of type 2 diabetes in men. *Eur J Endocrinol*. 2010 Apr; 162(4):747-54.
 25. Haffner SM, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996 May 1; 143(9):889-97.
 26. Singh R, Artaza JN, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Bhasin S. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology*. 2003 Nov; 144(11):5081-8.
 27. Rao PM, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Aug; 9(8):479-93.
 28. Hamilton EJ, Gianatti E, Strauss BJ, et al. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Mar; 74(3):377-83.
 29. Smith MR, Lee H, McGovern F, et al. Metabolic changes during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer: differences from the classic metabolic syndrome. *Cancer*. 2008 May 15; 112(10):2188-94.
 30. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005 Apr 16-22; 365(9468):1415-28.
 31. Smith MR, Lee H, Fallon MA, Nathan DM. Adipocytokines, obesity, and insulin resistance during combined androgen blockade for prostate cancer. *Urology*. 2008 Feb; 71(2):318-22.
 32. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20; 24(24):3979-83.
 33. Maggio M, Blackford A, Taub D, et al. Circulating inflammatory cytokine expression in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *J Androl*. 2006 Nov-Dec; 27(6):725-8.
 34. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1; 27(1):92-9.
 35. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol*. 2008 Oct; 54(4):816-23.
 36. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2011 Dec 7; 306(21):2359-66.
 37. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 20; 24(27):4448-56.

38. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, et al. Urologic Diseases in America Project. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer*. 2007 Oct 1; 110(7):1493-500.
39. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jan 6; 102(1):39-46.
40. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Oct 17; 99(20):1516-24.
41. Zhao J, Zhu S, Sun L, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: a meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS One*. 2014 Sep 29; 9(9):e107516.
42. Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, et al. Quantifying Observational Evidence for Risk of Fatal and Nonfatal Cardiovascular Disease Following Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Eur Urol*. 2015; 68:386-96.
43. Gandaglia G, Sun M, Popa I, et al. The impact of androgen-deprivation therapy (ADT) on the risk of cardiovascular (CV) events in patients with non-metastatic prostate cancer: a population-based study. *BJU Int*. 2014 Dec; 114(6b):E82-9.
44. Klein JP. Modelling competing risks in cancer studies. *Stat Med*. 2006 Mar 30; 25(6):1015-34.
45. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Causes of death in men undergoing androgen suppression therapy for newly diagnosed localized or recurrent prostate cancer. *Cancer*. 2008 Dec 15; 113(12):3290-7.
46. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Does comorbidity influence the risk of myocardial infarction or diabetes during androgen-deprivation therapy for prostate cancer? *Eur Urol*. 2013 Jul; 64(1):159-66.
47. Nguyen PL, Chen MH, Goldhaber SZ, et al. Coronary revascularization and mortality in men with congestive heart failure or prior myocardial infarction who receive androgen deprivation. *Cancer*. 2011 Jan 15; 117(2):406-13.
48. Ziehr DR, Chen MH, Zhang D, et al. Association of androgen-deprivation therapy with excess cardiac-specific mortality in men with prostate cancer. *BJU Int*. 2015; 116:358-65.
49. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 10; 25(17):2420-5.
50. Azoulay L, Yin H, Benayoun S, et al. Androgen-deprivation therapy and the risk of stroke in patients with prostate cancer. *Eur Urol*. 2011 Dec; 60(6):1244-50.
51. Martín-Merino E, Johansson S, Morris T, García-Rodríguez LA. Androgen deprivation therapy and the risk of coronary heart disease and heart failure in patients with prostate cancer: a nested case-control study in UK primary care. *Drug Saf*. 2011 Nov 1; 34(11):1061-77.
52. Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA*. 2009 Aug 26; 302(8):866-73.
53. Morgans AK, Fan KH, Koyama T, et al. Influence of Age on Incident Diabetes and Cardiovascular Disease Among Prostate Cancer Survivors Receiving Androgen Deprivation Therapy. *J Urol*. 2015; 193:1226-31.
54. Iacovelli R, Verri E, Cossu Rocca M, et al. The incidence and relative risk of cardiovascular toxicity in patients treated with new hormonal agents for castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2015; 51:1970-7.
55. Potosky AL, Haque R, Cassidy-Bushrow AE, et al. Effectiveness of primary androgen-deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014 May 1; 32(13):1324-30.
56. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA*. 2008 Jul 9; 300(2):173-81.
57. Meng MV, Grossfeld GD, Sadetsky N, et al. Contemporary patterns of androgen deprivation therapy use for newly diagnosed prostate cancer. *Urology*. 2002 Sep; 60(3 Suppl 1):7-11; discussion 11-2.
58. Kunath F, Keck B, Rücker G, et al. Early versus deferred androgen suppression therapy for patients with lymph node-positive prostate cancer after local therapy with curative intent: a systematic review. *BMC Cancer*. 2013 Mar 19; 13:131.
59. Nanda A, Chen MH, Moran BJ, Braccioforte MH, D'Amico AV. Cardiovascular comorbidity and mortality in men with prostate cancer treated with brachytherapy-based radiation with or without hormonal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Apr 1; 85(5):e209-15.
60. Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD), Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary. *Diab Vasc Dis Res*. 2014 May; 11(3):133-73.
61. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice [constituted by representatives of nine societies and by invited experts]. *Eur Heart J*. 2012 Jul; 33(13):1635-701.

6 La cardiotoxicità da farmaci antiemetici usati in oncologia

Sandro Barni¹, Fausto Petrelli¹, Mary Cabiddu¹

Introduzione

I pazienti con cancro avanzato sono spesso esposti a una quantità innumerevole di farmaci volti a trattare il cancro, le sue complicanze (es. dolore) e le co-patologie (es. malattie cardiovascolari, diabete e dislipidemie). Ciò porta inevitabilmente a un aumento del rischio di interazioni farmacologiche potenzialmente dannose, che si vanno a sommare alla ridotta funzionalità d'organo tipica del paziente anziano, come l'apparato cardiovascolare e l'emuntorio renale. In una recente analisi multicentrica europea che ha coinvolto 11 stati e oltre 2.000 pazienti che assumevano oppioidi per dolore da cancro ad esempio, più di un quarto usava 10 o più farmaci. Circa il 45% dei pazienti ha ricevuto farmaci inutili o potenzialmente inutili, e le potenziali interazioni si sono dimostrate in grado di aumentare il rischio di sedazione, di ulcere gastriche, di emorragie, di effetti neuropsichiatrici e di complicanze cardiache¹.

Un esempio emergente è l'effetto di alcuni agenti usati in oncologia sull'intervallo QT (vedi il paragrafo sull'intervallo QT al termine del capitolo). È ben noto l'effetto di allungamento dell'intervallo QT di alcuni farmaci, sia agenti citotossici che terapie targeted (Tabella 1) [www.crediblemeds.org] o di alcune condizioni cliniche (es. disionie, come ipokaliemia, ipomagnesemia) riscontrate in campo internistico. È noto come alcune classi di nuovi agenti molecolari come le piccole molecole inibitrici di tirosino chinasi intracellulari (TKI) si associno a questo effetto sul QT. L'allungamento dell'intervallo QT sembra un evento relativamente frequente ma clinicamente privo di conseguenze emodinamiche o fatali in pazienti oncologici inseriti in studi clinici. In un'analisi di oltre 8.000 tracciati ECG in 525 pazienti inseriti in studi fase 1 all'MD Anderson Cancer Center, è stata riscontrata un'incidenza del 14% di tali eventi ma solo nello 0,4% dei casi (2 eventi) ciò ha portato a un evento cardiaco serio che si è riscontrato clinicamente ma non dal monitoraggio ECG, che quindi risulta non consigliabile nella pratica clinica². Nonostante ciò l'uso di TKI, essendo potenzialmente associato a prolungamento del QT (es. vandetanib, pazopanib, nilotinib, lapatinib, sorafenib, cabozantinib e sunitinib), va attentamente monitorato al fine di prevenire eventi fatali come morte cardiaca improvvisa e torsione di punta. Uno stretto monitoraggio/adequamento dose in particolare va

1. U.O. Oncologia Medica – A.O. Treviglio-Caravaggio (BG)

Antineoplastici			
Nome generico	Nome commerciale	Classe	Uso
Doxorubicina§	Adriblastina	Antineoplastico	Mammella, Linfoma
Epirubicina§	Farmorubicina	Antineoplastico	Mammella, Linfoma
5-florouracile§	Fluorouracile	Antineoplastico	Gastroenterico
Ciclofosfamide alte dosi§	Endoxan	Antineoplastico	Linfomi, Mielomi
Ifosfamide alte dosi§	Holoxan	Antineoplastico	Sarcomi
Triossido di arsenico*	Trisenox	Antineoplastico	Leucemia
Bortezomib*	Velcade	Inibitore del proteosoma	Mieloma Multiplo, Linfoma
Bosutinib*	Bosulif	Inibitore tirosinchinasi	Leucemia
Dabrafenib*	Tafinlar	Inibitore selettivo di BRAF	Melanoma
Dasatinib*	Spryce	Inibitore tirosinchinasi	Leucemia
Eribulina*	Halaven	Antineoplastico	Mammella metastatica
Lapatinib*	Tyverb	Antineoplastico	Mammella metastatica
Nilotinib*	Tasigna	Antineoplastico	Leucemia
Pazopanib*	Votrient	Inibitore tirosinchinasi	Carcinoma renale, sarcoma
Sorafenib*	Nexavar	Inibitore tirosinchinasi	Carcinoma renale, epatocarcinoma
Sunitinib*	Sutent	Inibitore tirosinchinasi	Carcinoma renale, GIST
Tamoxifene*	Tamoxifene	Modulatore selettivo dei recettori degli estrogeni	Carcinoma della mammella
Toremifene*	Fareston	Agonista/antagonista degli estrogeni	Carcinoma della mammella
Vandetanib*	Caprelsa	Inibitore tirosinchinasi	Carcinoma tiroideo
Vemurafenib*	Zelboraf	Inibitore selettivo di BRAF	Melanoma
Vorinostat*	Zolinda	Antineoplastico	Linfoma cutaneo a cellule T

TABELLA 1. Farmaci che allungano l'intervallo QT

Fonte: § scheda tecnica del farmaco; *www.crediblemeds.org

condotto in pazienti con ridotta funzione renale e/o epatica, comorbilità cardiovascolari, uso di farmaci potenzialmente prolunganti il QT, squilibri elettrolitici e QT allungato al baseline³.

Una categoria di farmaci cardine usati nella terapia di supporto per la nausea e il vomito come gli antagonisti del recettore 3 della idrossitriptamina (5-HT₃-RA) si è dimostrata in questi anni, nella fase post-marketing, essere associata a un rischio raro e difficilmente quantificabile di eventi aritmogeni acuti quali tachiaritmie, in particolare nella fase acuta post somministrazione endovenosa (ev)⁴. Purtroppo la letteratura presenta sporadici *case reports*, prevalentemente nell'ambito dei pazienti giovani, volontari sani, o nella prevenzione del vomito post operatorio, ma dati

Classe	Farmaco	Cardiotossicità	Studio in accordo a ICH Guideline E14	Note
5-HT3-RA	Dolasetron	Allungamento del QT	NO	Controindicato nei bambini e adolescenti; correzione degli squilibri elettrolitici (K ⁺ , Mg ⁺); evitare la contemporanea somministrazione di farmaci che potenzialmente allungano il QT
	Ondansetron	Allungamento del QT	SI: Alterazione dose dipendente	Infondere in non meno di 15' diluito in 50-100 ml di soluzione salina; non superare la dose di 8 mg nei pz di età > 75 aa; usare cautela in caso di squilibri elettrolitici, insufficienza cardiaca congestizia e bradiaritmie
	Granisetron	Aritmie; alterazioni dell'ECG	SI: solo per formulazione transdermica (a lento rilascio)	Dati scarsi e contrastanti
	Tropisetron	Rallentamento della frequenza cardiaca	NO	Dati scarsi
	Palonosetron	-	SI: non altera il tratto QT	Non noti al momento attuale effetti cardiotossici
NK-1-RA	Aprepitant	-	NO	Non noti al momento attuale effetti cardiotossici
	Fosaprepitant	-	SI: non altera il tratto QT	Non noti al momento attuale effetti cardiotossici
	NEPA (Netupitant + palonosetron)	-	SI: non altera il tratto QT	Non noti al momento attuale effetti cardiotossici
Anti-dopaminergici	Metoclopramide	Allungamento del QT, ipotensione, shock, sincope, bradicardia o blocco atrio-ventricolare e arresto cardiaco	NO	Dose massima nelle 24 ore è di 30 mg (o di 0,5 mg/kg di peso corporeo); durata max del trattamento 5 gg

TABELLA 2. Farmaci antiemetici e cardiotossicità

scarsi e aneddotici nel paziente oncologico. Un'indagine quantitativa sull'incidenza e sui fattori di rischio di aritmia indotta da farmaci antiemetici è altresì essenziale nei pazienti affetti da cancro, perché questi pazienti sono spesso anziani (> 65 anni) e hanno una maggiore incidenza di comor-

bilità, rispetto a quelli normalmente inclusi negli studi clinici. Risulta quindi importante per l'oncologo medico che usa questi farmaci una panoramica sui rischi di cardiotoxicità indotti dai farmaci antiemetici comunemente utilizzati in campo oncologico per la prevenzione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia.

I farmaci antiemetici: classificazione e dati di cardiotoxicità (Tabella 2)

Cinque siti recettoriali del neurotrasmettitore sono di primaria importanza nel riflesso del vomito:

- M1 – muscarinici
- D2 – dopamina
- H1 – istamina
- 5-idrossitriptamina (HT)3 – serotonina
- neurochinina 1 (NK1) – sostanza P.

L'area postrema è un sito importante per M1, D2, 5-HT3, e recettori NK1, anche se altri siti centrali e periferici svolgono un ruolo nella modulazione del riflesso del vomito, tra cui i recettori H1 nel nucleo vestibolare e recettori 5-HT3 sui neuroni afferenti vagali. Tali recettori possono in qualche modo interferire con la conduzione del ritmo, e quindi della funzionalità cardiaca, ed essere quindi alla base della patogenesi della cardiotoxicità da antiemetici. Le tre categorie di farmaci con il più alto indice terapeutico per la gestione della nausea/vomito indotti dalla chemioterapia (CINV) includono i 5-HT3-RA, gli antagonisti del recettore per la NK1, come aprepitant e fosaprepitant, e i glucocorticoidi; sostanzialmente per i primi esistono dati di tossicità cardiaca. Altri farmaci usati meno comunemente sono gli antidopaminergici (es. aloperidolo e metoclopramide), le benzodiazepine (es. lorazepam) e l'olanzapina ma di essi esistono dati scarsi circa i potenziali eventi tossici a livello del ritmo cardiaco in pazienti affetti da cancro.

Nel 2001, la Food and Drug Administration ha emanato un avvertimento per il droperidolo in merito alle sue potenziali proprietà proaritmiche che possono portare a un prolungamento del QT. Tuttavia, come droperidolo, anche i 5-HT3-RA possiedono la capacità di bloccare il canale del potassio KCNH2 codificato dal gene HERG (human ether-à-go-go related gene). Il canale HERG media la IKr (componente rapida della corrente ritardata rettificatrice del potassio) che è essenziale per la fase 3 di ripolarizzazione del potenziale d'azione cardiaco. L'inibizione di queste correnti dà il potenziale prolungamento della durata del potenziale d'azione e un intervallo QT prolungato. Inoltre, i 5-HT3-RA bloccano i canali del sodio, con conseguente allungamento sia della depolarizzazione che della ripolarizzazione del potenziale d'azione^{5,6}. Le alterazioni ECG indotte dai farmaci 5-HT3-RA sono un effetto di classe dei 5-HT3-RA di prima generazione, tra cui ondansetron, granisetron, tropisetron e dolasetron. Questi effetti sugli intervalli elettrocardiografici sembrano essere tipicamente presenti dopo due ore da una singola dose di questi agenti, sono per lo più di minima entità e clinicamente insignificanti, con ritorno ai valori basali entro 24

ore. Tuttavia, aritmie cardiache potenzialmente fatali, tra cui le torsioni di punta, sono state riportate in associazione con il prolungamento del QT. Date le poche informazioni sulla sicurezza cardiologica e l'ampio utilizzo dei 5-HT3-RA di prima generazione nella pratica clinica, gli enti regolatori richiesero degli studi ad hoc su questa problematica.

I provvedimenti delle autorità regolatorie (FDA, EMA, AIFA), rilasciati negli ultimi anni (2011-2013) sulle restrizioni d'impiego di questi farmaci, sono diretta conseguenza dei risultati di questi studi⁷⁻¹⁰.

Al fine di valutare correttamente l'impatto di cardiotoxicità dei farmaci antiemetici gli enti regolatori hanno richiesto studi specifici adeguatamente condotti [in cieco, randomizzati, in parallelo, controllati verso placebo e verso controllo positivo (moxifloxacina)] su volontari sani per tutte le classi di questi farmaci (es. 5-HT3-RA, NK1-RA, ecc.). Lo studio nel volontario sano è l'unico metodologicamente adeguato a dimostrare l'impatto della tossicità cardiaca dello specifico antiemetico, senza l'interferenza delle cardiotoxicità da terapie mediche e di supporto note nel paziente oncologico.

Di seguito sono riportati i dati disponibili, per le diverse classi di antiemetici, sui profili di tossicità cardiologica.

5-HT3-RA

Ondansetron

Dai risultati di uno studio ad hoc sul profilo di cardiotoxicità dell'ondansetron¹¹ sono stati emanati dalla FDA e successivamente anche dall'EMA e dall'AIFA una serie di restrizioni all'uso endovenoso di ondansetron [<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm310190.htm>]:

- Tra il 2011 e il 2012 sono state ritirate dal commercio le fiale da 32 e 24 mg, in quanto si era evidenziato che l'ondansetron influenzava l'attività elettrica cardiaca e che tale influenza fosse dose dipendente
- Tra il 2013 e il 2014, in seguito a una revisione della letteratura, in Canada sono state emanate linee guida ad hoc per ridurre i rischi di allungamento QT negli anziani¹², mentre dalla sorveglianza post-marketing di farmacovigilanza, AIFA ha avviato ulteriori restrizioni sull'uso dell'ondansetron ev¹³:
 - Nei pazienti con età ≥ 75 anni di età, la dose iniziale non deve superare 8 mg
 - Nei pazienti con età < 75 anni, la dose iniziale non deve superare i 16 mg
 - Tutte le dosi ev devono essere diluite in 50-100 ml di soluzione salina o altro fluido compatibile.

Somministrazione ripetuta in tutti i pazienti adulti (inclusi gli anziani):

- La somministrazione di dosi ripetute deve essere effettuata a intervalli non inferiori a 4 ore
- Diluizione e somministrazione in pazienti anziani di età uguale o superiore a 65 anni, in 50-100 ml di soluzione salina o di altro liquido compatibile e infuse nell'arco di almeno 15 minuti.

Inoltre ondansetron dovrà essere somministrato con cautela nei pazienti:

- Con sindrome congenita del QT lungo, scompenso cardiaco congestizio, bradiaritmia
- Trattati con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT (compresi i farmaci citotossici) o che possano portare ad alterazioni elettrolitiche
- Con anomalie elettrolitiche (es., ipokaliemia o ipomagnesiemia), che dovrebbero essere corrette prima della infusione di ondansetron
- Con insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmie, in terapia con farmaci che riducono la frequenza cardiaca.

Nessuna modifica veniva invece suggerita circa l'uso rettale od orale. Una recente revisione sistematica dei dati di cardiotoxicità con ondansetron ricavati anche dalle segnalazioni post-marketing di farmacovigilanza oltre che dalla letteratura, ha rivelato che non vi sono a oggi casi segnalati di aritmia temporalmente associati alla somministrazione orale di ondansetron¹⁴. Contrariamente sono stati descritti 60 casi (l'82% di essi in pazienti adulti) di aritmia che sono stati correlati all'uso di ondansetron. Tra questi solo 3 sono stati pubblicati in letteratura ed erano riguardanti l'uso per la prevenzione della CINV. La via di somministrazione in questi casi era prevalentemente ev (80%). Un'anamnesi significativa o l'uso concomitante di un farmaco causante allungamento dell'intervallo QT sono stati identificati come possibile concausa nell'83% di queste segnalazioni. Circa un terzo si è verificato nei pazienti trattati con agenti chemioterapici, molti dei quali sono noti prolungare l'intervallo QT. Gli autori concludono che l'uso routinario dell'ECG e del controllo degli elettroliti non è supportato da evidenze per quando riguarda l'uso orale di singola dose di ondansetron in individui senza fattori di rischio noti. ***Lo screening dovrebbe invece essere mirato a pazienti ad alto rischio e a quelli trattati con ondansetron per via ev.*** I dati clinici riguardanti gli effetti cardiovascolari di ondansetron in pazienti trattati per la prevenzione della CINV sono scarsi.

L'effetto di ondansetron sull'intervallo QTc è stato valutato inoltre in uno studio crossover in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e con farmaco attivo (moxifloxacina), condotto su 58 donne e uomini adulti sani. Le dosi di ondansetron incluse erano pari a 8 e 32 mg ev. Ondansetron ha dimostrato di prolungare l'intervallo QT in modo dose-dipendente.

Dolasetron

Dolasetron è indicato nella prevenzione e trattamento della nausea e del vomito nei pazienti che ricevono un ciclo iniziale o cicli ripetuti di chemioterapia antineoplastica (ivi incluso il cisplatino a dosi elevate). Esso viene somministrato alla dose di 100 mg in 30 secondi (bolo) o diluito in 50 ml di soluzione fisiologica, destrosio al 5% o altri fluidi per uso endovenoso e somministrato mediante una infusione avente una durata compresa tra 30 secondi e 15 minuti.

- Nel 2006 fu emessa da AIFA una nota con divieto all'uso nei bambini e negli adolescenti in conseguenza dei dati di farmacovigilanza post-mar-

keting, che evidenziavano gli eventi avversi di prolungamento del QTc, associati in alcuni casi a torsioni di punta⁷.

- Nel 2011, a seguito delle restrizioni FDA del 2010, Sanofi-Aventis ritirò il prodotto, in formulazione iniettabile, da 5 dei 13 Paesi (tra cui l'Italia) proprio a causa di un incremento del rischio di disturbi del ritmo cardiaco.

In uno studio di fase III pubblicato nel 1997, che confrontava dolasetron con ondansetron per la prevenzione della CINV acuta e ritardata, gli eventi cardiovascolari registrati nei due bracci di trattamento non erano significativamente diversi, anche se erano risultati percentualmente maggiori nel braccio con dolasetron⁹. I cambiamenti più frequenti dell'ECG sono stati il prolungamento dell'intervallo QTc (intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca) e QRS. Un totale di 142 (41%) pazienti trattati con dolasetron e di 68 (19%) trattati con ondansetron hanno sviluppato un prolungamento dell'intervallo QTc, mentre un allungamento del QRS è stato visto in 83 (24%) e 30 (9%) pazienti rispettivamente. Gli autori riportano inoltre che tutte le alterazioni sono state asintomatiche e non hanno richiesto un trattamento. In uno studio randomizzato a tre bracci, simile, che confrontava due differenti dosi di dolasetron con ondansetron alla dose di 32 mg somministrati 30 minuti prima del platino, le differenze rispetto al basale nel PR e negli intervalli QRS e QTc da 1 a 2 ore dopo l'infusione erano significativamente maggiori con dolasetron rispetto a ondansetron. Tuttavia non ci sono state differenze nella frequenza di questi cambiamenti ECG tra i tre bracci di trattamento e tutti gli eventi sono stati asintomatici. L'incidenza degli eventi avversi cardiovascolari che potevano eventualmente essere correlati a queste modifiche dell'ECG è risultata bassa (<1%) e simile tra i trattamenti¹⁰.

Gli unici dati disponibili di dolasetron su volontario sano sono di uno studio del 1996 su 30 volontari sani di confronto dolasetron-ondansetron 32 mg ev. Dai risultati emergeva, per entrambi i farmaci, un'alterazione acuta, transitoria e asintomatica della frequenza cardiaca (bradicardia) e dell'intervallo QT (allungamento). Questi cambiamenti negli intervalli dell'ECG erano osservati tra il tempo 0 e le 4 ore successive; tutti i parametri ritornavano ai valori basali entro 8 ore dal trattamento¹⁵.

Granisetron

L'effetto aritmogeno del granisetron è stato studiato in piccoli studi con differenti regimi di dosaggio in gruppi di volontari sani e in pazienti affetti da cancro in trattamento chemioterapico. In uno studio a quattro bracci in volontari sani il granisetron ev e quello transdermico sono risultati sicuri, senza variazioni clinicamente significative nel QT corretto e nelle altre variabili elettrocardiografiche¹⁶. Una precedente analisi FDA del 2005 non aveva rivelato potenziali segnalazioni di aritmie ventricolari per granisetron¹⁷. Nel 1997 uno studio in volontari sani con due dosi di granisetron ev non aveva mostrato cambiamenti cardiovascolari importanti con somministrazione di granisetron a 10 mcg/kg in 30 secondi e a 10 mcg/kg in più di 5

minuti rispettivamente¹⁸. In uno studio in aperto, in pazienti che ricevevano chemioterapia citotossica, granisetron somministrato alla dose di 3 mg in 30 minuti era stato valutato prospetticamente in 21 pazienti. Eventuali modifiche dai valori basali dei segni vitali venivano analizzate prima della somministrazione di granisetron e a 30 s così come 1, 10, 15, 30 e 60 minuti dopo la somministrazione. Registrosioni holter ECG erano inoltre raccolte per 6 ore prima e 1 ora dopo la somministrazione. Nessun cambiamento significativo fu trovato nei segni vitali a 30 secondi o 1 minuto dopo infusione di granisetron. Fu osservato un piccolo ma statisticamente significativo calo della pressione arteriosa diastolica rispetto al basale e un trend non significativo a favore di una riduzione della frequenza cardiaca a 10 e 15 minuti. Nessuna anomalia ECG è stata registrata dopo l'infusione¹⁹. Ci sono dati nel complesso contrastanti sugli effetti di granisetron sull'ECG²⁰⁻²². Questo è in parte dovuto al fatto che non è mai stato condotto uno studio adeguatamente disegnato per determinare con precisione gli effetti sulla ripolarizzazione di granisetron. È interessante notare che i dati provenienti da uno studio randomizzato, in doppio cieco, di fase III con granisetron transdermico in pazienti che ricevevano chemioterapia moderatamente/altamente emetogena non hanno mostrato cambiamenti nella morfologia ECG clinicamente significativi o casi di prolungamento del QTc²³.

L'effetto di granisetron sull'intervallo QTc in una popolazione sana è stata studiata solo in pazienti trattati con granisetron transdermico, quindi con una formulazione a lento rilascio. In questo studio in cieco, randomizzato, parallelo, controllato verso placebo e verso controllo positivo (moxifloxacina), è stato valutato, in 240 soggetti adulti sani di sesso maschile e femminile, l'effetto sul prolungamento del QTc di granisetron transdermico. Non è stato osservato alcun effetto significativo sul prolungamento del QTc alla dose registrata.

Tropisetron

Non sono pubblicati dati sull'effetto di tropisetron sul prolungamento del QTc, di conseguenza a oggi non sono noti i suoi effetti acuti sui parametri elettrocardiografici in pazienti affetti da cancro. L'unico dato pubblicato sul profilo di sicurezza del farmaco è uno studio prospettico di 55 pazienti trattati con tropisetron per la prevenzione dell'emesi acuta da chemioterapia, il farmaco non si è dimostrato in grado di indurre aritmie ventricolari o atriali, ma solo di rallentare lievemente la frequenza cardiaca²⁴.

Palonosetron

Palonosetron è un 5-HT₃-RA di seconda generazione e ha un'affinità per il recettore 5-HT₃ da 30 a 100 volte maggiore e una emivita significativamente più lunga (40 ore) rispetto alla prima generazione di antagonisti. A differenza dei farmaci 5-HT₃-RA di prima generazione, il prolungamento dell'intervallo QTc non è stato mai segnalato con palonosetron²⁵⁻²⁷ in pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia. In uno studio di fase III (n = 538 pazienti), sono stati valutati i possibili eventi avversi cardiologici di palonosetron (0,75 mg) somministrato per via endovenosa in pazienti

che ricevevano una chemioterapia altamente emetogena, senza osservare significative alterazioni del QTc²⁸.

L'interazione di palonosetron sull'intervallo QT, verso i setroni di prima generazione (ondansetron e dolasetron), è stata valutata nell'insieme della popolazione contenuta nel dossier registrativo e riportata nell'European Public Assessment Report (EPAR) pubblicato a cura dell'EMA. Come si evince dai dati riportati, alle dosi somministrate, ondansetron e dolasetron inducono allungamenti del QT di 5-6 ms quando con palonosetron non si osserva mai un'interazione maggiore di 3 ms [EPAR Scientific Discussion, Cardiovasc Pharmacol, p. 27].

L'effetto del palonosetron sull'intervallo QTc è stato valutato inoltre su volontari sani in uno studio in doppio cieco, randomizzato, parallelo, controllato verso placebo e verso controllo positivo (moxifloxacina). L'obiettivo era valutare gli effetti sull'ECG del palonosetron somministrato per via endovenosa, a dosi singole di 0,25, 0,75 o 2,25 mg, in 221 soggetti sani. Lo studio non ha dimostrato alcun effetto sulla durata dell'intervallo QT/QTc, né su altri intervalli dell'ECG, a dosi fino a 2,25 mg (nove volte quella autorizzata 0,25 mg). Non sono state rilevate variazioni clinicamente significative su frequenza cardiaca, conduzione atrioventricolare e ripolarizzazione cardiaca.

La spiegazione ipotizzata sul migliore profilo di *safety* cardiologica del palonosetron è legata al suo basso dosaggio terapeutico. La concentrazione terapeutica di palonosetron è, infatti, molto più bassa della concentrazione necessaria a causare il blocco dei canali del sodio e di conseguenza un prolungamento del tratto QTc, contrariamente a quanto avviene per i 5-HT₃-RA di prima generazione, per i quali è nota una cardiotoxicità dose dipendente²⁹.

Palonosetron potrebbe quindi idealmente rappresentare il farmaco di scelta per la profilassi della CINV nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia con potenziale cardiotoxicità o che presentano una preesistente malattia cardiaca che li predispone alle aritmie indotte da farmaci.

NK-1-RA

Aprepitant

Negli studi registrativi aprepitant non ha indotto modifiche al tratto QTc (EPAR aprepitant). Uno studio retrospettivo post hoc che ha analizzato il profilo di *safety* cardiovascolare di aprepitant (5.827 pazienti), non ha evidenziato differenze di incidenza di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti che erano trattati con aprepitant rispetto a coloro che non lo assumevano²⁹.

Fosaprepitant

Nella discussione di valutazione del dossier registrativo di fosaprepitant ev, profarmaco di aprepitant, le autorità regolatorie hanno richiesto uno studio metodologicamente adeguato a valutare il profilo di *safety* cardio-

vascolare; infatti i dati di aprepitant non sono stati ritenuti sufficienti alla definizione del profilo di *safety* di fosaprepitant (EPAR IVemend).

Uno studio in doppio cieco e con controllo attivo, randomizzato, a tre bracci con crossover, condotto in giovani adulti sani ha valutato l'effetto di 200 mg di fosaprepitant sul prolungamento dell'intervallo QTc. In ogni periodo, i soggetti hanno ricevuto la moxifloxacina orale (400 mg), fosaprepitant ev (200 mg) o placebo in sequenza casuale. L'effetto di fosaprepitant sull'intervallo QTc è stato valutato dagli ECG. L'assenza di alterazioni del QTc a dosi terapeutiche di fosaprepitant e del suo farmaco aprepitant, fa ritenere che il profarmaco non sia associato a un significativo prolungamento dell'intervallo QTc³¹.

NEPA (netupitant + palonosetron)

NEPA è un antiemetico orale, una combinazione a dose fissa composta rispettivamente da netupitant 300 mg, NK-1-RA altamente selettivo, e palonosetron 0,5 mg. NEPA è stato approvato dall'FDA e dall'EMA per la profilassi della nausea e vomito da chemioterapia. Il farmaco negli studi registrativi non ha dimostrato di alterare il tratto QTc.

In uno studio randomizzato di fase III che comparava NEPA con aprepitant + palonosetron in pazienti sottoposti a chemioterapie moderatamente/altamente emetizzanti non sono emersi problemi di sicurezza cardiaca per NEPA³².

Inoltre il profilo di sicurezza cardiaca NEPA è stato studiato in uno studio randomizzato, placebo controllato, in 197 soggetti volontari sani inclusi in 4 gruppi di trattamento (placebo, 200 mg netupitant + 0,5 mg di palonosetron [NEPA 200 / 0,5], 600 mg netupitant + 1,5 mg di palonosetron [NEPA 600 / 1,5; cioè una dose sovraterapeutica], e 400 mg di moxifloxacina): non si osservarono effetti significativi sul QTc, sulla frequenza cardiaca, sull'intervallo PR, su QRS, e sulla morfologia cardiaca rispetto al placebo, anche a dosi superiori a quelle terapeutiche³³.

Farmaci antidopaminergici

Metoclopramide

La metoclopramide ha meccanismo d'azione complesso; agisce, infatti, come antagonista competitivo dei recettori D1 e D2 della dopamina e dei recettori 5-HT3 della serotonina, nonché come agonista aspecifico dei recettori 5-HT4 coinvolti nella stimolazione dei neuroni colinergici enterici. Nel dicembre del 2011 è stato avviato dall'EMA un riesame del rapporto beneficio-rischio della metoclopramide, a causa di problemi relativi alla sua tossicità neurologica e cardiaca, mentre nel gennaio 2014 l'AIFA, in accordo con l'EMA, ha emanato una nota informativa in merito all'aggiornamento delle indicazioni e della posologia del farmaco metoclopramide, al fine di minimizzare il rischio di eventi indesiderati³⁴.

Se pur non numerose, sono arrivate diverse segnalazioni di reazioni cardiovascolari associate a metoclopramide, principalmente con le formulazioni endovenose somministrate a pazienti con rischi concomitanti di

malattie cardiache; le segnalazioni includevano casi di ipotensione, shock, sincope, bradicardia o blocco atrio-ventricolare e arresto cardiaco³⁵⁻³⁷. In letteratura è riportato anche uno studio condotto su dieci soggetti sani sottoposti a metoclopramide ev e placebo sotto monitoraggio elettrocardiografico³⁸. In tutti i pazienti si è osservato un allungamento del QT, evento che non si è mai verificato durante l'infusione del placebo. Al momento attuale viene pertanto raccomandato di prestare particolare attenzione alle popolazioni a rischio, tra cui gli anziani, i pazienti con disturbi della conduzione cardiaca (incluso il prolungamento dell'intervallo QT), in caso di squilibrio elettrolitico non compensato, di bradicardia e nei pazienti che assumono altri farmaci noti prolungare l'intervallo QT³⁹.

Farmaci adiuvanti

Aloperidolo

L'aloiperidolo, antipsicotico di prima generazione, per la sua capacità di bloccare i recettori dopaminergici situati all'interno della CTZ (Chemoreceptor trigger zone) viene spesso utilizzato per il controllo della nausea e vomito indotti da oppiacei^{40,41}.

I risultati di case report e l'analisi sistematica della letteratura hanno evidenziato che l'aloiperidolo è in grado di determinare allungamento del tratto QT e la comparsa di torsioni di punta^{42,43}. Tali eventi si sono osservati sia con le formulazioni orali sia con quelle endovenose a dosaggi considerati terapeutici^{44,45}, sia in pazienti psichiatriche che non^{43,46}.

Tra i meccanismi molecolari suggeriti per spiegare gli effetti dell'aloiperidolo a livello cardiaco è stato proposto il blocco dei canali al K⁺ responsabili della corrente ripolarizzante IKR (inward rectifier) del potenziale d'azione cardiaco^{40,45}. Alcuni autori hanno proposto di classificare il rischio di cardiotoxicità dell'aloiperidolo in rapporto ai valori basali dell'intervallo QT, tenendo in considerazione anche altri fattori di rischio che possono intervenire nella patogenesi delle torsioni di punta^{48,49}.

In seguito all'alert emanato dall'FDA il 17 settembre 2007, è stata tolta l'indicazione all'uso endovenoso dell'aloiperidolo. Va sottolineato tuttavia che la cardiotoxicità da aloiperidolo sembra essere associata maggiormente, oltre che all'uso endovenoso, al suo uso ripetuto e non tanto a quello acuto⁵⁰.

Corticosteroidi

In letteratura sono presenti diversi studi e case reports che associano l'utilizzo di alte dosi di corticosteroidi a eventi avversi cardiologici, in particolare ad aritmie cardiache⁵¹⁻⁵⁸.

In uno studio caso-controllo⁵⁹, condotto su 7.983 adulti, è stato evidenziato che l'uso di corticosteroidi ad alte dosi ($\geq 7,5$ mg di dose equivalenti del prednisone) era associato a un aumento statisticamente significativo del rischio di fibrillazione atriale (FA) di nuova insorgenza (OR, 6,1; IC 95% 3,9-9,4), mentre l'uso di basse dosi di corticosteroidi non era associato a FA (OR 1,4; IC 95% 0,7-2,8). L'aumento del rischio di FA era in gran parte

indipendente dalle indicazioni della terapia con corticosteroidi, essendosi osservato sia in pazienti con asma e BPCO sia in pazienti affetti da malattie reumatiche, allergiche e neoplasie ematologiche. È stato ipotizzato che alte dosi di corticosteroidi possano mediare l'uscita di potassio dalle cellule, inducendo aritmia⁶⁰.

Olanzapina

L'olanzapina è un antipsicotico che blocca numerosi neurotrasmettitori nel sistema nervoso centrale: recettori della dopamina D1, D2, D3, della serotonina 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃ e 5-HT₆, gli α 1 adrenergici, i muscarinici e quelli dell'istamina H1. Diversi studi evidenziano un suo ruolo nella prevenzione dell'emesi indotta da schemi chemioterapici altamente emetogeni⁶¹. Tuttavia il suo uso routinario non trova ancora indicazione⁶². Uno studio condotto su donne con schizofrenia ha evidenziato che la combinazione di un antipsicotico (aloperidolo, clozapina, risperidone, olanzapina) con altri antipsicotici o antidepressivi (SSRI, mirtazapina, venlafaxina, clomipramina) prolungava l'intervallo QTc di 24 ± 21 ms, mentre la monoterapia con un antipsicotico non lo prolungava (-1 ± 30 ms)⁶³.

Conclusioni

La popolazione oncologica, oggi prevalentemente anziana, soffre di per sé di problematiche internistiche tali da pregiudicare la sicurezza del trattamento oncologico (es. uso di antracicline e trastuzumab nei cardiopatici o di bevacizumab negli ipertesi). A loro volta le terapie di supporto (es. antiemetici, antidolorifici, bifosfonati, ecc.), i farmaci antiblastici e le nuove terapie a bersaglio molecolare (es. anti-VEGF[R]), sono potenziale fonte di interazione farmacodinamica e di potenziali complicanze cardiovascolari, come la ridotta funzione di pompa, gli effetti sulla pressione arteriosa e sul ritmo cardiaco. Se dagli studi osservazionali e da quelli clinici emerge che il rischio di cardiotoxicità con la chemioterapia a base di antracicline aumenta con l'età, è meno evidente l'associazione tra età e cardiotoxicità per i trattamenti più recenti. La mancanza di chiare linee guida di prevenzione e di follow-up rende complicato definire quale sia l'atteggiamento clinico-strumentale più appropriato da seguire. Oggi più che mai, avendo a disposizione diversi farmaci biologici la cui durata del trattamento è indefinita, è importante essere consapevoli del potenziale di cardiotoxicità, a breve e a lungo termine, e del rischio di tossicità cardiaca cumulativa.

La scelta della più appropriata profilassi antiemetica dovrebbe tener conto, oltre che dell'efficacia anche degli aspetti di sicurezza cardiovascolare legati alla sinergia di tossicità della terapia medica oncologica con la terapia di supporto, anche delle condizioni cliniche, delle copatologie e dell'anamnesi farmacologica del paziente.

Risulta mandatorio, dai dati a oggi a disposizione, eseguire un elettrocardiogramma basale con misurazione dell'intervallo QT a tutti i pazienti candidati a un trattamento terapeutico e/o di supporto con farmaci potenzialmente cardiotoxici.

Bibliografia

- Kotlinska-Lemieszek A, Paulsen O, Kaasa S, Klepstad P. Polypharmacy in Patients With Advanced Cancer and Pain: A European Cross-sectional Study of 2282 Patients. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Dec; 48:1145-59.
- Naing A, Veasey-Rodrigues H, Hong DS, et al. Electrocardiograms (ECGs) in phase I anticancer drug development: the MD Anderson Cancer Center experience with 8518 ECGs. *Ann Oncol*. 2012 Nov; 23(11):2960-3.
- Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist*. 2013; 18(8):900-8.
- Brygger L, Herrstedt J; on behalf of the Academy of Geriatric Cancer Research (AgeCare). 5-Hydroxytryptamine(3) receptor antagonists and cardiac side effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Sep 6:1-16.
- Kuryshv 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.
- 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.
- <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-anzemet-dolasetron-mesilatodel-24072006>.
- FDA safety communication available online at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm237081.htm>
- Lofters WS, Pater JL, Zee B, et al. Phase III double-blind comparison of dolasetron mesylate and ondansetron and an evaluation of the additive role of dexamethasone in the prevention of acute and delayed nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997 Aug; 15(8):2966-73.
- Hesketh P, Navari R, Grote T, et al. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. Dolasetron Comparative Chemotherapy-induced Emesis Prevention Group. *J Clin Oncol*. 1996 Aug; 14(8):2242-9.
- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm310190.htm>.
- <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/39943a-eng.php>.
- <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-ondansetron-30082013>.
- Freedman SB, Uleryk E, Rumantir M, Finkelstein Y. Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and postmarketing analysis. *Ann Emerg Med*. 2014 Jul; 64(1):19-25.e6.
- Benedict CR, Arbogast R, Martin L, et al. Single-blind study of the effects of intravenous dolasetron mesylate versus ondansetron on electrocardiographic parameters in normal volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996 Jul; 28(1):53-9.
- Mason JW, Selness DS, Moon TE, et al. Pharmacokinetics and repolarization effects of intravenous and transdermal granisetron. *Clin Cancer Res*. 2012 May 15; 18(10):2913-21.
- Schnell FM, Coop AJ. An evaluation of potential signals for ventricular arrhythmia and cardiac arrest with dolasetron, ondansetron, and granisetron in the FDA combined spontaneous reporting system/adverse event reporting system. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2005 Sep; 66(5):409-19.
- Boike SC, Ilson B, Zariffa N, Jorkasky DK. Cardiovascular effects of i.v. granisetron at two administration rates and of ondansetron in healthy adults. *Am J Health Syst Pharm*. 1997 May 15; 54(10):1172-6.
- Carmichael J, Philip PA, Forfar C, Harris AL. An open study to assess the safety, tolerance and pharmacokinetics of an intravenous infusion of granisetron given at 3 mg over 30 s in patients receiving chemotherapy for malignant disease. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1995; 37(1-2):134-8.
- Watanabe H, Hasegawa A, Shinozaki T, et al. Possible cardiac side effects of granisetron, an antiemetic agent, in patients with bone and soft-tissue sarcomas receiving cytotoxic chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 35:278-82.
- Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT, Parviainen T. Effects of granisetron with doxorubicin or epirubicin on ECG intervals. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 37:502-4.
- Carmichael J, Harris A. High-dose i.v. granisetron for the prevention of chemotherapy-induced emesis: cardiac safety and tolerability. *Anticancer Drugs* 2003; 14:739-44.
- Boccia RV, Gordan LN, Clark G, et al. Efficacy and tolerability of transdermal granisetron for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately and highly emetogenic multi-day chemotherapy: a randomized, double-blind, phase III study. *Support Care Cancer* 2011; 19:1609-17.
- Yavas O, Yazici M, Eren O, et al. The acute effect of tropisetron on ECG parameters in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2008 Sep; 16(9):1011-5.
- Dogan U, Yavas G, Tekinalp M, et al. Evaluation of the acute effect of palonosetron on transmural dispersion of myocardial repolarization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Apr; 16(4):462-8.
- Yavas C, Dogan U, Yavas G, Araz M, Ata OY. Acute effect of palonosetron on electrocardiographic parameters in cancer patients: a prospective study. *Support Care Cancer*. 2012 Oct; 20(10):2343-7.
- Gonullu G, Demircan S, Demirag MK, Erdem D, Yucel I. Electrocardiographic findings of palonosetron in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2012 Jul; 20(7):1435-9.
- Aogi K, Sakai H, Yoshizawa H, et al. A phase III open-label study to assess safety and efficacy of palonosetron for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in repeated cycles of emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2012 Jul; 20(7):1507-14.
- Rojas C, Slusher BS. Pharmacological mechanisms of 5-HT₃ and tachykinin NK₁ receptor antagonism to pre-

- vent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol.* 2012 Jun 5;684(1-3):1-7.
30. Vo TT, Nelson JJ. Cardiovascular events in cancer patients treated with highly or moderately emetogenic chemotherapy: results from a population-based study. *J Cancer Epidemiol.* 2012;2012:529357.
 31. Marbury TC, Jin B, Panebianco D, et al. Lack of effect of aprepitant or its prodrug fosaprepitant on QTc intervals in healthy subjects. *Anesth Analg.* 2009 Aug; 109(2):418-25.
 32. Spinelli T, Moresino C, Baumann S, Timmer W, Schultz A. Effects of combined netupitant and palonosetron (NEPA), a cancer supportive care antiemetic, on the ECG of healthy subjects: an ICH E14 thorough QT trial. *Springerplus.* 2014 Jul 29; 3:389.
 33. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol.* 2014 Jul; 25(7):1333-9.
 34. Chou CC, Wu D. Torsade de pointes induced by metoclopramide in an elderly woman with preexisting complete left bundle branch block. *Chang Gung Med J* 2001; 24(12): 805-9.
 35. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Metoclopramide_Comicato_EMA.pdf.
 36. Pollera CF, Cognetti F, Nardi M, Mozza D. Sudden death after acute dystonic reaction to high-dose metoclopramide. *Lancet* 1984; 2(8400): 460-1.
 37. Bentsen G, Stubhaug A. Cardiac arrest after intravenous metoclopramide – a case of five repeated injections of metoclopramide causing five episodes of cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46(7): 908-10.
 38. Ellidokuz E, Kaya D. The effect of metoclopramide on QT dynamicity: double-blind, placebo-controlled, cross-over study in healthy male volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jul 1; 18(1):151-5.
 39. <http://www.farmacovigilanza.eu/content/metoclopramide-ed-effetti-neurologici>.
 40. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19:2542-54.
 41. Hanks F, Cherny NI, Fallon M. Opioid analgesic therapy. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine.* 3rd ed. New York, N.Y.: Oxford University Press, 2004; 316-41.
 42. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774-82.
 43. Perrault LP, Denault AY, Carrier M, Cartier R, Belisle S. Torsades de pointes secondary to intravenous haloperidol after coronary bypass grafting surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47: 251-4.
 44. Kriwisky M, Perry GY, Tarchitsky D, Gutman Y, Kishon Y. Haloperidol-induced torsades de pointes. *Chest* 1990; 98: 482-4.
 45. Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, Tisdale JE. Torsades de pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 1998; 81: 238-40.
 46. Metzger E, Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 128-32.
 47. Katchman AN, Koerner J, Tosaka T, Woosley RL, Ebert SN. Comparative evaluation of HERG currents and QT intervals following challenge with suspected torsadogenic and nontorsadogenic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 1098-106.
 48. Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q* Fall 2003; 74: 291-306.
 49. Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 154-60.
 50. AIFA. Cardiotossicità dell'atoperidolo. Le basi scientifiche delle disposizioni regolatorie. *BIF XIV* 2007; 3:120-122.
 51. Ueda N, Yoshikawa T, Chihara M, et al. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. *Pediatr Nephrol.* 1988; 2:29-31.
 52. Aslam AK, Vasavada BC, Sacchi TJ, Khan IA. Atrial fibrillation associated with systemic lupus erythematosus and use of methylprednisolone. *Am J Ther.* 2001; 8:303-305.
 53. McLuckie AE, Savage RW. Atrial fibrillation following pulse methylprednisolone therapy in an adult. *Chest.* 1993; 104:622-623.
 54. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Zorzon M, Cazzato G. Recurrent atrial fibrillation associated with pulse administration of high doses of methylprednisolone: a possible prophylactic treatment [letter]. *Eur J Neurol.* 2000; 7:130.
 55. Chikanza C, Fernandes L. Arrhythmia after pulse methylprednisolone therapy. *Br J Rheumatol.* 1991; 30:392-393.
 56. Moses RE, McCormick A, Nickey W. Fatal arrhythmia after pulse methylprednisolone therapy. *Ann Intern Med.* 1981; 95:781-782.
 57. Bocanegra TS, Castaneda MO, Espinoza LR, Vasey FB, Germain BF. Sudden death after methylprednisolone pulse therapy [letter]. *Ann Intern Med.* 1981; 95:122.
 58. Thompson JF, Chalmers DH, Wood RF, Kirkham SR, Morris PJ. Sudden death following high-dose intravenous methylprednisolone. *Transplantation.* 1983; 36:594-596.
 59. Van der Hoof CS, Heeringa J, Brusselle GG, et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1016-20.
 60. Fujimoto S, Kondoh H, Yamamoto Y, Hisanaga S, Tanaka K. Holter electrocardiogram monitoring in nephrotic patients during methylprednisolone pulse therapy. *Am J Nephrol.* 1990;10:231-236.
 61. Navari RM. Olanzapine for the prevention and treatment of chronic nausea and chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol.* 2014 Jan 5;722:180-6.
 62. Linee Guida AIOM – Terapia antiemetica 2013, www.aiom.it.
 63. Sala M, Vicentini A, Brambilla P, et al. QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Ann Gen Psychiatry* 2005; 4:1

Intervallo QT

L'intervallo QT è la rappresentazione elettrocardiografica della depolarizzazione cardiaca e successiva ripolarizzazione. Quest'attività è mediata da canali ionici all'interno della membrana dei cardiomiociti. Il loro malfunzionamento si traduce in un eccesso di sodio o potassio intracellulare che può portare a un allungamento della ripolarizzazione e di conseguenza all'allungamento dell'intervallo QT. La presenza di un QT lungo è responsabile di aritmie ventricolari, la più nota delle quali è la torsione di punta, una forma di tachicardia ventricolare polimorfa¹.

All'elettrocardiogramma di superficie l'intervallo QT si misura dall'inizio del complesso QRS alla fine dell'onda T. La misurazione può essere inficiata da un tracciato non perfettamente leggibile, dalle variazioni della morfologia dell'onda T con l'onda U o onda P. La maggior parte degli elettrocardiografi dà una lettura automatica dell'intervallo QT e del QTc. La misurazione manuale richiede la misurazione di 3 o 5 battiti in una derivazione (in genere D2 o V5).

L'intervallo QT dipende da vari fattori: l'età, il sesso, la frequenza cardiaca. Le aritmie ventricolari indotte dal QT lungo sono scatenate da fattori precipitanti, quali bradicardia, disionie (ipokaliemia, ipomagnesemia), ischemia intercorrente o farmaci che allungano il QT interferendo con il normale funzionamento dei canali ionici (per i farmaci si può consultare il sito www.qtdrugs.org).

La misurazione del QT va corretta per la frequenza cardiaca, rendendolo così indipendente dalla durata del ciclo cardiaco: esistono varie formule di correzione, le più note sono quelle di Bazett e Fridericia. La prima, molto usata, va bene per frequenze cardiache tra i 60 e 100 bpm, la seconda mantiene l'accuratezza anche con frequenze cardiache elevate².

Formula di Bazett $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ³

Formula di Fridericia $QTc = QT/(RR)^{1/3}$ ⁴.

Bibliografia

1. Sclarovsky S, Strasberg B, Lewin RF, Agmon J. Polymorphous ventricular tachycardia: clinical features and treatment. *Am J Cardiol* 1979; 44:339-44.
2. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT Interval: how to measure it and what is "normal." *J Cardiovasc Electro-physiol* 2006; 17 (3): 333-6.
3. Bazett HC. An analysis of time relations of the electrocardiogram. *Heart* 1920; 7:353-70.
4. Fridericia LS. The duration of systole in an electrocardiogram in normal humans and in patients with heart disease. 1920. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8:343-51.

7 Trombosi e cancro

Maria Cristina Petrella¹, Mara Ghilardi², Sandro Barni²

Disordini tromboembolici e cancro

Le complicanze tromboemboliche influenzano significativamente la morbilità e la mortalità delle malattie neoplastiche. Il tumore è infatti spesso associato a una condizione di “ipercoagulabilità” che determina tali complicanze. A livello pratico ci possiamo trovare di fronte a uno scenario alquanto variabile partendo da semplici anomalie dei test di coagulazione in assenza di manifestazioni cliniche, sino ad arrivare a un tromboembolismo massivo o addirittura fatale. A volte l’evento tromboembolico può precedere di mesi o anni la diagnosi di tumore.

Incidenza e fattori di rischio

Un evento tromboembolico clinicamente evidente si osserva nel 10% circa dei pazienti con tumore¹⁻⁴. Le autopsie hanno descritto percentuali più alte di trombosi nei pazienti con cancro rispetto ai pazienti senza cancro⁵ e una incidenza variabile in relazione ai diversi tipi di tumore. Uno studio per esempio ha riscontrato l’incidenza di trombosi nel 30% dei pazienti morti per tumore del pancreas⁶.

Possiamo distinguere 4 tipi di fattori che possono influenzare il rischio di tromboembolismo venoso (TEV):

- *tumor-specific factors* (fattori correlati al tumore): le cellule tumorali possono esprimere un’attività protrombotica con un meccanismo diretto mediante la produzione di sostanze procoagulanti (tromboplastina tissutale, “cancer procoagulant”) e attraverso meccanismi indiretti determinando l’attivazione di altre cellule ematiche come monociti, piastrine, cellule endoteliali, inducendo l’espressione di un fenotipo procoagulante;
- *anatomic factors* (fattori anatomici): alcuni tumori aumentano il rischio di TEV comprimendo esternamente o invadendo direttamente i grossi vasi. Ad esempio il carcinoma renale infiltra la vena cava nel 5-9% dei pazienti, l’epatocarcinoma può comprimere o invadere la vena epatica;
- *patient-specific factors* (fattori correlati al paziente): l’età avanzata, l’obesità, la trombofilia ereditaria, una precedente TEV sono associati a maggior rischio. Al contrario non vi è stata dimostrazione che il fumo possa aumentare significativamente il rischio;

1. Unità di Cure Mediche – Istituto Europeo di Oncologia IEO di Milano

2. U.O. Oncologia Medica – A.O. Treviglio-Caravaggio (BG)

- *therapy-associated factors* (fattori correlati ai trattamenti): alcuni farmaci (tamoxifene, estrogeni, talidomide e analoghi, cisplatino, agenti antiangiogenetici quali bevacizumab, TKI multi target come sunitinib e sorafenib) e chirurgie ad alto rischio (procedure intraddominali o pelviche estese) aumentano il rischio di TEV.

Inpatients e outpatients

Nella stima del rischio di TEV è possibile distinguere due grandi categorie di pazienti: ricoverati e non ricoverati.

A. Pazienti ricoverati

La stima di incidenza di TEV nei pazienti ospedalizzati con tumori si evince da una review americana che ha analizzato 8 milioni di pazienti⁷ ricoverati tra il 1988 e il 1990. Confrontati con quelli che non avevano un tumore, i pazienti con una diagnosi oncologica avevano una maggiore incidenza di TEV durante l'ospedalizzazione iniziale (0,60 vs 0,57%). In questo studio i tumori con maggiore incidenza di TEV erano quelli dell'ovaio, del cervello, del pancreas e i linfomi. Osservando una coorte danese comprensiva di 57.591 pazienti oncologici ospedalizzati, la percentuale di TEV più elevata si è osservata nei pazienti con tumore del pancreas, del cervello, del fegato e con mieloma multiplo⁸.

Alcuni tipi di chirurgia – specialmente le chirurgie maggiori intraddominali o pelviche – sono associati a un maggiore rischio di TEV rispetto ad altri interventi chirurgici minori (es. mastectomia). Questo è stato dimostrato in una review di 43.808 interventi oncologici che ha mostrato un maggior rischio di TEV nei pazienti sottoposti nell'ordine a esofagectomia, seguita da cistectomia, pancreasectomia, gastrectomia, colectomia, chirurgia polmonare e isterectomia⁹. Nello stesso studio vengono descritti alcuni fattori dimostrati essere predittivi di sviluppare una TEV: l'età avanzata, il recente uso di steroidi, un indice di massa corporea ≥ 35 kg/m², complicanze postoperatorie (sepsi, arresto cardiaco, reintubazione, ecc.), ospedalizzazione prolungata (> 1 settimana).

Altri fattori di rischio aggiuntivi sono stati illustrati in una review di 44.656 pazienti sottoposti a chirurgia per tumori solidi¹⁰: età ≥ 65 anni, malattia metastatica, ascite, scompenso cardiaco, BMI ≥ 25 Kg/m², piastrine > 400.000, albumina sierica < 3 g/dl, durata della chirurgia > 2 ore. In questo studio 1/3 degli eventi è insorto dopo la dimissione e la mortalità a 30 giorni era 6 volte più alta nei pazienti con TEV rispetto a quelli senza TEV (8 vs 1,2% rispettivamente). Questo quindi va a supportare una maggiore durata della terapia anticoagulante postchirurgica nei pazienti con cancro rispetto a quelli senza cancro.

B. Pazienti non ricoverati

Numerosi studi suggeriscono che l'incidenza di TEV sia più alta nel corso del primo anno successivo alla diagnosi di cancro e nei pazienti con malattia avanzata. In uno studio comprendente 235.149 casi di neoplasia evinti da un registro tumori americano veniva riportata la diagnosi di TEV

in 3.775 pazienti (pari all'1,6%). Si evidenziava inoltre che l'incidenza di TEV era più alta durante il primo anno di follow-up rispetto al secondo anno, che lo stato di malattia metastatica alla diagnosi fosse il più forte elemento predittivo di sviluppare una TEV e che la diagnosi stessa di TEV fosse predittiva di ridotta sopravvivenza durante il primo anno di follow-up per tutti i tipi di neoplasie¹¹.

Alcuni trial recenti (Protect e SAVE-ONCO)^{12,13} che hanno arruolato migliaia di pazienti ambulatoriali in chemioterapia e randomizzati a ricevere nadroparina o semuloparina versus nessuna profilassi per TEV, ci ha permesso di identificare quali siano i fattori predisponenti quali obesità, presenza di un catetere venoso centrale, età > 75 anni, insufficienza respiratoria cronica, scompenso cardiaco, insufficienza venosa/vene varicose, presenza di un precedente TEV.

Associazione tra TEV e mortalità

Il TEV cancro correlato è associato a una più alta mortalità rispetto al TEV in una popolazione senza cancro. Questo è stato osservato in una review di 8 milioni di pazienti giunti in ospedale per TEV⁷. Quelli con un tumore avevano il 94% di probabilità di morire entro 6 mesi rispetto a un 29% di probabilità osservata nei pazienti senza tumore.

Una review di 4.466 pazienti ambulatoriali con tumore che ricevevano chemioterapia rileva come la trombosi fosse una delle 3 più comuni cause di morte¹⁴. Delle 141 morti incorse infatti il 71% era stato causato dalla progressione tumorale, il 9% dalle infezioni e il 10% circa da tromboembolismo (5,6% arterioso e 3,5% venoso).

Prevenzione

La prevenzione del TEV nel paziente oncologico è fondamentale per molte ragioni, tra le quali la difficoltà di gestire la malattia tromboembolica, le complicanze e le recidive in questo tipo di paziente.

Numerose linee guida per la prevenzione e il trattamento del TEV nel paziente oncologico sono state emanate da società scientifiche nazionali e internazionali. Secondo le più recenti evidenze, nei pazienti con cancro, la tromboprofilassi dovrebbe essere considerata in presenza di condizioni che aumentano il rischio trombotico, cioè le procedure chirurgiche, l'ospedalizzazione e la terapia antitumorale nel paziente ambulatoriale¹⁵.

Profilassi del TEV in chirurgia oncologica

Le meta-analisi dei lavori sulla profilassi eparinica in chirurgia non oncologica dimostrano una riduzione significativa del rischio di trombosi postoperatoria in pazienti che ricevono profilassi con eparina (13,6%) rispetto al placebo (30,6%)¹⁶.

Evidenze fondamentali sull'efficacia di una tromboprofilassi prolungata con eparina a basso peso molecolare (EBPM) in chirurgia oncologica elettiva sono state riportate in particolare dallo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ENOXACAN (enoxaparin and can-

cer) II. Nei pazienti arruolati in questo studio l'incidenza di TEV è stata significativamente ridotta nel gruppo che ha ricevuto enoxaparina in profilassi prolungata (4,8 vs 12,0%; $p = 0,02$) senza un aumento del rischio emorragico^{17,18}. Anche nello studio FAME i pazienti oncologici arruolati hanno dimostrato beneficio nel prolungamento della profilassi postoperatoria con EBPM¹⁹.

Le linee guida raccomandano concordemente con grado di raccomandazione elevato la profilassi per pazienti sottoposti a interventi di chirurgia oncologica con EBPM²⁰. Per quanto riguarda la dose e la durata di EBPM nella profilassi perioperatoria due studi multicentrici, prospettici, randomizzati in doppio cieco hanno permesso di dare indicazione al trattamento con EBPM a dosaggi più elevati rispetto alla dose che viene somministrata in chirurgia generale e per una durata maggiore²¹. Allo scopo di ridurre in maniera efficace le trombosi postoperatorie si raccomanda la profilassi prolungata con EBPM per 4 settimane rispetto alla somministrazione per una sola settimana dopo l'intervento.

Profilassi nel paziente ambulatoriale in corso di trattamenti antitumorali farmacologici (chemio/ormonoterapia)

Nel paziente oncologico la comparsa di un evento tromboembolico aumenta notevolmente la morbilità, interferisce con le terapie antitumorali e influenza l'outcome della malattia. Inoltre, occorre considerare che, nel paziente oncologico, il rischio di ricorrenze tromboemboliche è particolarmente elevato. La chemioterapia aumenta il rischio tromboembolico attraverso diversi meccanismi, soprattutto se combinata ad altri trattamenti come la terapia ormonale²².

La profilassi del tromboembolismo venoso nel paziente ambulatoriale sottoposto a chemioterapia è un tema controverso. In questi pazienti le attuali linee guida non raccomandano la tromboprofilassi di routine, ma lasciano al medico la decisione di instaurare un eventuale intervento sul singolo paziente in base alla valutazione del profilo di rischio complessivo. La mancanza di una raccomandazione positiva forte in questo setting di paziente deriva dall'assenza di evidenze a sostegno dell'efficacia di una profilassi antitrombotica.

Nel carcinoma mammario avanzato uno studio prospettico, randomizzato, pubblicato nel 1994, aveva dimostrato l'efficacia di una terapia con warfarin a basse dosi proseguita fino a 1 settimana dopo il completamento della chemioterapia²³ con riduzione dell'85% del rischio relativo di TEV senza un aumento del rischio emorragico. Ma tale studio non ha avuto impatto sulla pratica clinica. Inoltre si sono recentemente conclusi due studi clinici (MALT - FAMOUS) che avevano come obiettivo primario la sopravvivenza, e lo studio CLOT, che aveva come obiettivo primario l'efficacia della terapia del TEV verso il trattamento convenzionale con anticoagulanti orali, i quali hanno chiaramente dimostrato la fattibilità e la sicurezza dell'uso a lungo termine delle EBPM²⁴⁻²⁶.

Altri studi hanno cercato di identificare i pazienti a maggiore rischio di

TEV in base all'istotipo del tumore e alle caratteristiche prognostiche. Lo studio TOPIC -1 riguardante pazienti con carcinoma mammario, il TOPIC-2²⁷ sul cancro del polmone non a piccole cellule, il PRODIGE sul glioma maligno di alto grado, l'INVEST nella neoplasia avanzata a varie localizzazioni non hanno offerto basi solide per un'indicazione al trattamento con EBPM. Infine lo studio PROTECHT¹³ che ha arruolato 1.200 pazienti ha valutato la riduzione del TEV mediante l'utilizzo di EBPM nadroparina in pazienti trattati con chemioterapia per tumore avanzato o metastatico, dimostrando una riduzione degli eventi tromboembolici particolarmente rilevante nei pazienti affetti da carcinoma del polmone (8,8% versus 3,5%). Il trattamento con EBPM veniva continuato per tutta la durata della chemioterapia¹³.

Sulla base dei dati attualmente disponibili la profilassi nei pazienti ambulatoriali sottoposti a chemioterapia non viene consigliata routinariamente ma, a giudizio clinico, È opportuno che venga considerata in rapporto alla valutazione del rischio per TEV dei singoli pazienti.

Paziente ospedalizzato

Senza adeguata profilassi l'incidenza di TEV in pazienti ospedalizzati varia dal 10 al 40%. Si stima che il 10% dei decessi ospedalieri sia attribuibile a embolia polmonare. A oggi sono stati pubblicati tre studi clinici (studio MEDENOX, PREVENT, ARTEMIS)²⁸⁻³⁰ che hanno valutato l'efficacia della profilassi primaria con EPBM nei pazienti ospedalizzati per una patologia acuta.

I pazienti oncologici inclusi erano il 10%. Tutti e tre gli studi hanno dimostrato l'efficacia del trattamento sia in pazienti con cancro che senza cancro. A oggi nei pazienti ospedalizzati l'utilizzo della profilassi primaria è fortemente raccomandata e, per quanto riguarda la durata, gli unici dati a nostra disposizione derivano dallo studio clinico EXCLAIM³¹ che avrebbe definito in 28 +/- 4 giorni la durata ottimale al trattamento in profilassi anche in pazienti con cancro.

Terapia della trombosi venosa profonda

Terapia della fase acuta

Il trattamento standard del TEV in pazienti con cancro, in assenza di controindicazioni note, non differisce da quello dei pazienti senza cancro e consiste in una fase iniziale in cui si somministra eparina (non frazionata-ENF o EBPM), seguita dall'anticoagulazione con anticoagulanti orali^{32,33}.

Attualmente, come terapia di riferimento, le EBPM possono essere considerate il nuovo standard terapeutico per la terapia iniziale della trombosi venosa profonda. Le EBPM vengono somministrate a dosi fisse (aggiustate al peso corporeo) per via sottocutanea due volte al giorno. Esse hanno la stessa efficacia e sicurezza dell'ENF nel trattamento iniziale del TEV.

Nei pazienti neoplastici, con episodio di tromboembolismo venoso, il rischio di sviluppare recidiva tromboembolica durante il follow-up è più elevato (circa 1,7 volte) rispetto ai pazienti non neoplastici. La durata del

trattamento con anticoagulanti va quindi prolungata almeno per tutto il tempo in cui il cancro sia in fase attiva o vi sono terapie antitumorali in corso e in assenza di controindicazioni al trattamento.

Terapia a lungo termine nel paziente oncologico

Nonostante un'adeguata anticoagulazione, il 5-7% dei pazienti con cancro sviluppa una recidiva di TEV^{34,35}.

La scelta terapeutica dovrà tener conto sia dell'elevato rischio di recidiva sia del rischio emorragico. Un recente studio, che ha valutato l'efficacia della dalteparina verso la terapia anticoagulante orale nella prevenzione secondaria della trombosi in pazienti neoplastici, ha evidenziato che un trattamento prolungato con EBPM per 6 mesi ha ridotto le recidive tromboemboliche dal 17% al 9% ($p = 0,0017$) rispetto al trattamento standard con dicumarolici³⁶.

Altri studi hanno confermato la sicurezza dell'utilizzo di EBPM nella profilassi secondaria di TEV nei pazienti neoplastici, con un rischio di emorragie nettamente inferiore rispetto al vantaggio ottenuto. Inoltre, l'utilizzo a lungo termine degli anticoagulanti orali crea problemi di interazione farmacologica in pazienti oncologici sottoposti a trattamenti anti-blastici e terapie di supporto.

A oggi c'è una raccomandazione positiva forte nei pazienti con TEV all'utilizzo della profilassi secondaria con eparina a basso peso molecolare per la riduzione del rischio di recidive senza aumentare gli episodi di sanguinamento rispetto ai dicumarolici³⁷. La profilassi va considerata per almeno 3-6 mesi e nei pazienti con malattia attiva va considerata la profilassi a lungo termine.

In caso di recidiva di TEV sotto terapia anticoagulante orale, va adeguata la dose riportandola al range terapeutico di INR (tra 2 e 3). Se la recidiva avviene con INR nel range valutare l'utilizzo di altri farmaci. Se avviene in terapia con EBPM, risomministrare l'EBPM a dose piena³⁸.

L'utilizzo del filtro cavale dovrebbe essere preso in considerazione solo nei pazienti ad alto rischio di estensione della trombosi venosa prossimale, non oncologici, in cui la terapia anticoagulante sia controindicata (sanguinamenti o trombocitopenie prolungate) e/o nei pazienti con tromboembolismo ricorrente nonostante una adeguata terapia anticoagulante³⁹.

L'ultima considerazione da fare riguardo all'utilizzo di anticoagulanti nei pazienti neoplastici è relativa al loro ruolo prognostico: non devono essere utilizzati nella pratica clinica per migliorare la prognosi dei pazienti con cancro^{37,40,41}. Una valutazione complessiva dei trial (MALT, FAMOUS, CLOT e IMPACT)^{24,25,42,43} che sembra suggerire che la EBPM potrebbe influenzare la prognosi dei pazienti neoplastici, soprattutto dei pazienti in stadio non avanzato, ma i risultati degli studi sono stati contrastanti. Concludendo possiamo affermare che, a oggi, esistono diverse criticità nell'utilizzo degli anticoagulanti nei pazienti con cancro e che la pubblicazione di studi prospettici randomizzati potrà in futuro cambiare la pratica clinica.

Bibliografia

1. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122:1712.
2. Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood* 2013;122:2011.
3. Barsam SJ, Patel R, Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2013;161:764-77.
4. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost.* 2013;11:223-33.
5. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J* 1980;73:841-3.
6. Sproul, EE. Carcinoma and venous thrombosis: The frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. *Am J Cancer.* 1938; 34:566.
7. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine.* 1999;78:285.
8. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer* 2010;103:947.
9. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. *J Vasc Surg* 2012 Apr;55(4):1035-1040.e4.
10. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg* 2011;254:131.
11. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166:458.
12. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. SAVE-ONCO Investigators. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:601-9.
13. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. PROTECHT Investigators. 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.
14. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:632-4.
15. Lee AY. Management of thrombosis in cancer :primary prevention and secondary prophylaxis. *Br J Haematol* 2005;128:291-302.
16. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208:227-240.
17. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:975-80.
18. Rasmussen MS, Wille-Jørgensen P, Jørgensen L, et al. on behalf of the FAME investigators. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicentric randomised open-label study *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2384-2390.
19. Lausen I, Jensen R, Jørgensen LN, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged prophylaxis. *Eur J Surg* 1998; 164: 657-663.
20. Kakkar VV, Balibrea JL, Martínez-González J, Prandoni P; CANBESURE Study Group. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1223-9.
21. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, et al. Efficacy of estende thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis *Throm Haemost* 2008; 99: 1104-1111.
22. Falanga A., Donati M.B. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy. *Int J of Hematol* 2001; 73: 137-144.
23. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double blind randomised trial of very low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343:886-889.
24. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1944-1948.
25. Klerck CPW, Smorenburg SM, Otten JMMB, Buller HR, on behalf of the MALT Study Group. Malignancy and low molecular weight heparin: the MALT trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130-2135.
26. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. for the CLOT Investigators. Randomised comparison of low molecular weight heparin and cumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2123-2129.
27. Haas SK, Freund M, Heigener D, Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012; 18: 159-65.
28. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
29. Leizorovich A, Cohen AT, Turpie G, et al. PREVENT medical thromboprophylaxis study group. Randomised pla-

- cebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874-879.
30. Cohen AT, Davidson BL, Gallus A, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Br Med J* 2006; 332: 325-329.
 31. Hull R, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: the EXCLAIM study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 0S001.
 32. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:677-681.
 33. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337:657-662.
 34. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-8.
 35. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalised ratio. *J Clin Oncol* 2000; 18:3078-3083.
 36. Lee AYY, Levin M, 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; 349: 146-153.
 37. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight-heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-1735.
 38. 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: 760- 765.
 39. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of venal caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338:409-415.
 40. Falanga A, Donati MB. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy. *Int J Hematol* 2001; 73: 137-144.
 41. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res* 2001; 102: V215-V224.
 42. Altinbas M, Coskun HS, Er O, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low molecular heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1266-7.
 43. van Doormaal FF, Di Nisio M, Otten HM, et al. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2011 20;29:2071-6.

8 Focus: nuovi farmaci anticoagulanti, le indicazioni nel paziente oncologico

Enrico Barbieri¹, Stefano Bonapace¹

L'uso clinico degli antagonisti della vitamina K è stata una tappa fondamentale nel progresso della medicina e in particolare della cardiocirurgia valvolare, tuttavia questi farmaci presentano importanti limitazioni legate al loro ristretto range terapeutico con necessità di regolari controlli ematici necessari per una adeguata posologia, alla lunga emivita plasmatica che richiede giorni sia per raggiungere il livello terapeutico sia per terminare l'azione, alle importanti interazioni farmacologiche e alimentari, al rischio di emorragie in particolare gastrointestinali e soprattutto cerebrali, anche in presenza di range terapeutico ottimale.

Per tutti questi motivi la comparsa di nuovi farmaci anticoagulanti dopo 40 anni dalla scoperta del warfarin è una tappa anch'essa storica.

Nuovi anticoagulanti orali (NAO) definiti anche anticoagulanti orali diretti (DOA)

Inibitori del fattore II: dabigatran

Inibitori del fattore Xa: rivaroxaban, apixaban (a breve sarà commercializzato edoxaban) (Figura 1, Tabella 1).

Biodisponibilità

Dabigatran (profarmaco): 6%, l'assorbimento è ridotto del 12-30% con gli inibitori della pompa protonica

Rivaroxaban: 66% a digiuno, quasi 100% dopo il pasto, nessuna interazione con gli inibitori della pompa protonica

Apixaban: 50%, nessuna interazione con gli inibitori della pompa protonica.

Metabolizzazione

I farmaci si dividono in due gruppi:

Inibitori del fattore II: metabolizzati prevalentemente dalla glicoproteina P intestinale (Pg)

Inibitori del fattore Xa metabolizzati prevalentemente dal citocromo P450 epatico.

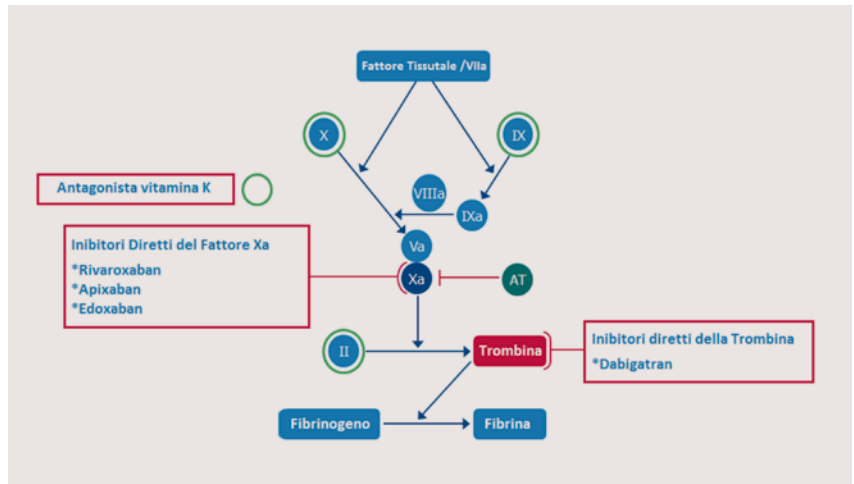


FIGURA 1. Anticoagulanti: antagonisti della vitamina K (VKA) e anticoagulanti orali diretti (DOA).

Interazioni farmacologiche

Sono di due tipi:

- *ad opera della glicoproteina P (Pg):* coinvolta a livello intestinale e della clearance renale
- *ad opera del citocromo P450 (CYP3A4) epatico:* interessano il rivaroxaban e l'apixaban. Vi sono farmaci induttori e inibitori del citocromo.

Di particolare interesse sono le *interazioni a livello della Pg intestinale* del dabigatran con alcuni farmaci antiaritmici. Il dabigatran trasformato da profarmaco a farmaco a livello della parete intestinale viene poi in parte trasferito al di fuori del letto ematico attraverso la parete intestinale dalla Pg. Questo processo viene fortemente limitato da questi farmaci con conseguente aumento della concentrazione plasmatica del dabigatran con potenziali rischi emorragici. Pertanto l'associazione dronedarone-dabigatran è bandita e, per il verapamil e l'amiodarone, la posologia deve essere ridotta o attentamente controllata. Queste interazioni devono essere note all'oncologo dato che questi antiaritmici possono essere usati nella terapia della fibrillazione atriale, la cui prevalenza aumenta dopo i 65 anni, età comune a molti pazienti oncologici. Inibitori della Pg intestinale sono alcuni immunosoppressori quali la ciclosporina, il tacrolimus e il sirolimus.

Interazioni epatiche: vi sono farmaci che inibiscono gli enzimi epatici con conseguente aumento dell'attività dei DOA quali i macrolidi (claritromicina, eritromicina: interazione parziale), gli inibitori delle proteasi HIV, alcuni antimicotici a uso sistemico (ketoconazolo, itraconazolo) e altri che inducono l'attività degli enzimi epatici (rifampicina, ivermectina che è molto utilizzato in erboristeria) con diminuita attività anticoagulante.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Profarmaco	Dabigatran etexilato	No	No
Peso molecolare	628 kD profarmaco (etexilato) 471 kD farmaco	436 kD	460 kD
Emivita plasmatica	7-9 ore dopo la prima dose 12-14 ore dopo multiple dosi	9 ore in giovani-adulti 12 ore in anziani > 75 anni	12 ore
Tempo impiegato per raggiungere la concentrazione massima (C _{max})	0,5-2 ore	2-4 ore	3 ore
Biodisponibilità	6,5%	> 80%	> 50%
Via di eliminazione	Renale 85%	Renale 66%, di cui il 33% immodificato Bilio-fecale 35%	Renale 25% Fecale 75%
Legame con proteine plasmatiche	35%	90%	85%
Volume di distribuzione	60-70 L	0,6-1,5 L/Kg	0,3 L/Kg
Metabolismo del citocromo P450	No	Sì	Sì
Interazione con il cibo	No	No	No
Interazione con farmaci	Inibitori e induttori di glicoproteina P, amiodarone, verapamil, chinidina, claritromicina	Inibitori o induttori di CYP3A4 e glicoproteina P (ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, rifampicina, fenitoina, carbamezapina)	Inibitori o induttori di CYP3A4 e glicoproteina P (ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, rifampicina, fenitoina, carbamezapina)
Frequenza di somministrazione	2 volte/die	1 volta/die	2 volte/die
Sicurezza in gravidanza	No	No	No
Antidoto	PFC? FEIBA? FVIIra? Dialisi?	CCP? FEIBA? PFC? FVIIra?	CCP? FEIBA? PFC? FVIIra?

PFC = plasma fresco congelato; FEIBA = complesso protrombinico attivato (misurato in unità Feiba); FVIIra = fattore VII ricombinante attivato; CCP = concentrato di complesso protrombinico

TABELLA 1. Proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dei nuovi anticoagulanti orali.
Da Masotti. It J Med. 2012

Eliminazione renale

È questa la fase più importante per gli aspetti clinici e per le importanti differenze fra i vari DOA.

Dabigatran: 80%

Rivaroxaban: 35%

Apixaban: 27%.

Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia questi farmaci non devono essere usati in pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min e la posologia deve essere ridotta per clearance < 50 ml/min. Gli studi di concentrazione plasmatica del dabigatran hanno mostrato una stretta relazione fra concentrazione plasmatica, età, funzione renale e riduzione del peso corporeo. La funzione renale pertanto è un parametro che l'oncologo deve monitorare molto strettamente, specie negli anziani, in particolare per il dabigatran ma anche per le altre molecole.

I DOA raggiungono il picco plasmatico intorno alla II- IV ora e l'emivita plasmatica è di circa 10-12 ore, pertanto la frequenza di somministrazione è ogni 12 ore per dabigatran e apixaban.

Il rivaroxaban alla ventiquattresima ora ha ancora concentrazioni plasmatiche efficaci per l'inibizione dell'attività del fattore Xa e della protrombinasi per cui la posologia è di una compressa ogni 24 ore.

In sintesi, grande è la differenza con gli antagonisti della vitamina K per rapidità di azione e breve emivita plasmatica, ne consegue che i pazienti in trattamento con questi farmaci devono essere strettamente aderenti alla terapia (in quanto dopo due emivite plasmatiche il farmaco non è più presente nell'organismo) e devono essere motivati e costanti nell'assunzione non avendo più alcun controllo ematico a scadenza ravvicinata che consentiva con il warfarin di essere controllati e richiamati in caso di posologia inadeguata.

Posologia

Dabigatran: 150 mg x 2 da ridurre a 110 mg x 2 per clearance creatinina fra 50 e 30 ml/min, se l'età > 80 anni

Rivaroxaban: 20 mg die da ridurre a 15 mg die per clearance creatinina fra 50 e 30 ml/min

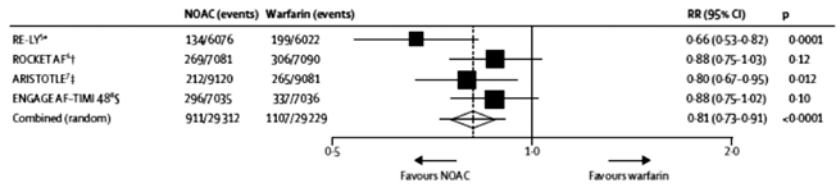
Apixaban: 5 mg x 2 da ridurre a 2,5 mg x 2 se due delle successive condizioni sono presenti: età ≥ 80 anni, creatininemia $> 1,5$ mg/dL; peso corporeo ≤ 60 kg.

Per i tre farmaci sono da preferire i dosaggi minori quando l'HAS-BLED (indice di valutazione del rischio emorragico) è ≥ 3 .

Monitorizzazione dell'attività anticoagulante

I DOA hanno un profilo dose – risposta costante per cui sono stati studiati clinicamente in assenza di un controllo specifico di laboratorio. I test ematici per il monitoraggio dell'attività anticoagulante o sono ancora di difficile applicazione clinica (tempo di trombina su plasma diluito e tempo di coagulazione da ecarina per il dabigatran) o hanno una sensibilità limitata e non garantiscono una adeguata quantificazione dell'effetto anticoagulante: aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivato) per il dabigatran. Per il rivaroxaban vi è un allungamento concentrazione-dipendente del PT (tuttavia con sensibilità reagente dipendente). Per gli inibitori del fattore Xa i test cromogenici anti-FXa sono il metodo migliore per valutare la concen-

Stroke o eventi embolici sistemici



Effetti secondari e sicurezza

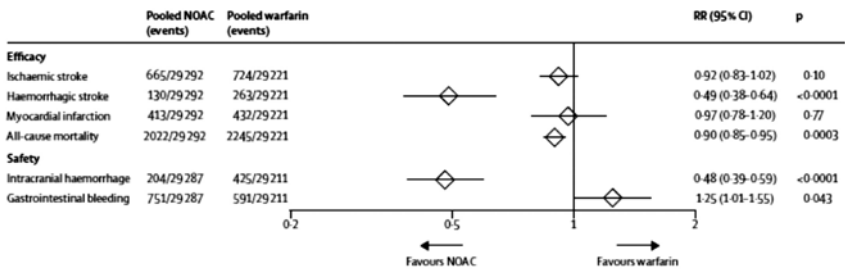


FIGURA 2. Confronto di efficacia e sicurezza degli anticoagulanti diretti con il Warfarin in pazienti in fibrillazione atriale⁸.

Re-ly: dabigatran 150 mg x 2 die, Rocket: rivaroxaban 20 mg die, Aristotle: apixaban 5 mg x 2 die, Engage :endoxaban 60 mg x 2 die

trazione plasmatica. Gli studi per l'identificazione dell'antidoto specifico per i DOA sono in fase molto avanzata. Allo stato attuale la breve emivita plasmatica riduce anche se non esclude il rischio emorragico. In caso di emorragie gravi si consiglia l'uso di complesso protrombinico concentrato (PCC) o se non disponibile plasma fresco congelato.

Efficacia dei DOA rispetto agli antagonisti della vitamina K

I DOA, a seguito dei risultati positivi per efficacia e sicurezza nella prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti a interventi di artroprotesi d'anca e di ginocchio¹⁻⁴ sono stati confrontati con il warfarin in trial randomizzati e controllati nella profilassi tromboembolica della fibrillazione atriale. Gli studi⁵⁻⁷ e le meta-analisi⁸ hanno mostrato un profilo rischio/beneficio favorevole nel prevenire gli eventi tromboembolici ischemici (cerebrali e sistemici) e le emorragie intracraniche in confronto con il warfarin ma con aumento dei sanguinamenti gastrointestinali (con la dose di 150 mg x 2 die di dabigatran) nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare⁹ (Figura 2).

Limiti della terapia con antagonisti della vitamina K nel paziente neoplastico

Il limite maggiore è dato dalla difficoltà nel mantenere il corretto valore di INR imputabile alle interazioni dei chemioterapici con il metabolismo del

warfarin, l'incostanza della dieta per la malattia e per l'anoressia con conseguente frequente ipoalbuminemia e peso ridotto, la nausea e il vomito.

Interazioni DOA e farmaci per il trattamento del cancro

Numerosi farmaci chemioterapici interagiscono con la Pg intestinale e con il citocromo CYP3A4 componente del citocromo P450 tanto che la FDA e l'Agencia Europea ne hanno pubblicato una lista evidenziandone le interazioni teoriche, data la recente introduzione dei DOA. Alcuni di questi chemioterapici interagiscono con una singola via metabolica ma altri con entrambe. La forza dell'interazione è stata documentata prevalentemente con gli enzimi epatici e si manifesta o con un effetto induttivo o inibitorio.

I farmaci interessati con forte interazione al substrato sono:

- Inibitori antimicrotubolici dei microtuboli (alcaloidi della vinca e taxani)
- Inibitori tirosinchinasici (con l'eccezione di erlotinib, gefitinib, sorafenib)
- Agenti immunomodulanti comprendenti: glucocorticoidi (il desametasone è un forte inibitore del citocromo CYP3A4, il prednisone moderato induttore) e inibitori di mTOR (con l'esclusione dell'everolimus).

Per quanto riguarda invece gli antimetaboliti più usati, i chemioterapici a base di platino, gli agenti intercalanti o gli anticorpi monoclonali non hanno effetti rilevanti sulle vie di metabolizzazione elencate, né un chiaro effetto di classe è stato evidenziato con gli inibitori della topoisomerasi, le antracicline, gli agenti alchilanti, gli agenti ormonali, con ciascuno di questi farmaci vi è una significativa eterogeneità nella potenziale interazione.

Inoltre si devono considerare anche le interazioni con i farmaci non chemioterapici usati nel trattamento del paziente, in particolare una moderata interazione, dipendente dalla durata della terapia, è stata documentata con aprepitant e fosaprepitant, antagonisti recettoriali della neurochinina 1, e con gli agenti palliativi del dolore (metadone, fentanil, paracetamolo).

Nella pratica clinica la valutazione dell'effetto finale delle interazioni è reso ulteriormente complesso dalla contemporanea somministrazione di più farmaci chemioterapici.

Tipicità del paziente affetto da cancro

I pazienti affetti da neoplasia si caratterizzano per un duplice aspetto trombotico ed emorragico: un rischio di tromboembolie venose (TEV) dalle tre alle sette volte superiore alla popolazione non neoplastica¹⁰ con un rischio di TVE ricorrente del 15% all'anno¹¹, doppio rispetto ai non neoplastici, una volta che la terapia anticoagulante sia stata sospesa, e nello stesso tempo un rischio di sanguinamento aumentato fino a sei volte nei pazienti in terapia anticoagulante¹². L'aumentato rischio trombotico è imputabile alla liberazione di fattori procoagulanti dalle cellule tumorali, danno endoteliale, stasi venosa e per degenza a letto e per compressione tumorale, cateteri venosi. I fattori favorevoli al sanguinamento sono il danno tessutale della terapia antitumorale, la facilità del sanguinamento delle mucose a

seguito delle neoplasie viscerali, la piastrinopenia a seguito di terapie mielosoppressive, l'alterata funzionalità epatica per processi infiltrativi, le fluttuazioni della funzione renale sia per le modifiche dell'idratazione (vomito, scarsa idratazione) che per l'eventuale tossicità renale dei farmaci, ecc.

Nell'evoluzione della terapia della TEV nel paziente neoplastico si è iniziato con gli antagonisti della vitamina K. Nel 2003 lo studio CLOT¹³ ha dimostrato che la dalteparina (eparina a basso peso molecolare) riduce del 52% rispetto agli antagonisti della vitamina K la TEV ricorrente senza aumentare sanguinamenti e mortalità, dato confermato da una più recente revisione del 2011¹⁴. I DOA, per il profilo dose-risposta costante e quindi il venir meno della necessità del costante prelievo ematico necessario per

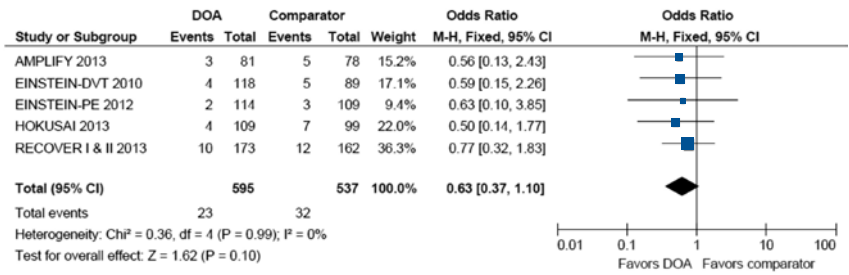


FIGURA 3. TEV: confronto fra DOA e VKA in pazienti con cancro¹⁵.

DOA utilizzati: Amplify: apixaban, Einstein: rivaroxaban, Hokusai: edoxaban, Recover: dabigatran.

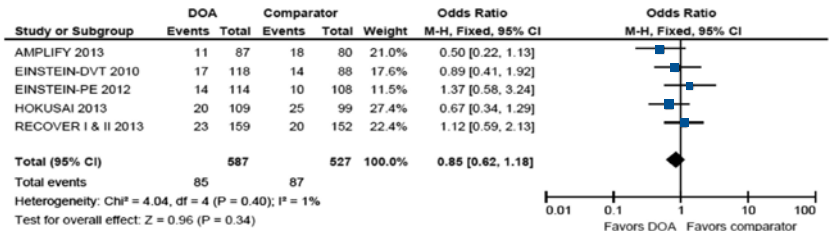
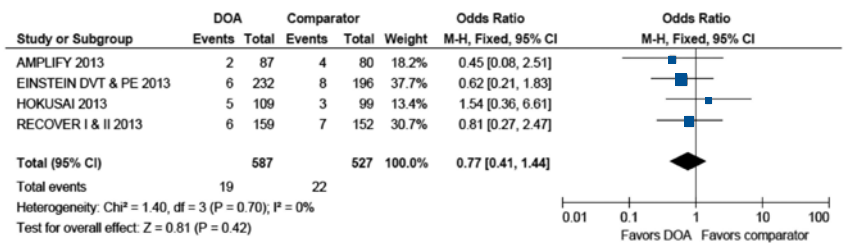


FIGURA 4. Emorragie maggiori (sopra) e emorragie clinicamente rilevanti (sotto): confronto fra DOA e VKA in pazienti con cancro¹⁵.

il dosaggio degli antagonisti della vitamina K, la somministrazione orale e non parenterale, come per le eparine a basso peso molecolare, rendono più semplice la terapia per pazienti, in particolare neoplastici. Tuttavia il cancro porta con sé contemporaneamente un maggior rischio trombotico ma anche emorragico e non è noto se il dosaggio utilizzato per la TEV e per la fibrillazione atriale nella popolazione generale abbia la stessa efficacia nei neoplastici. Ne consegue che le prime revisioni e meta-analisi, pur limitate considerato il modesto numero di pazienti con cancro arruolati negli studi clinici, rivestono estrema importanza e per ora paiono rassicuranti¹⁵ mostrando che i DOA determinano una riduzione, non significativa, del 40% del TEV versus la terapia convenzionale con eparina – antagonisti della vitamina K e con una riduzione del 30% dei sanguinamenti maggiori e dei sanguinamenti clinicamente rilevanti (Figure 3, 4). Non vi sono ancora studi di confronto DOA versus dalteparina.

Bibliografia

- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-10.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-08.
- Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-15.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTELÉ Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(11):981-92.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2014;9921:955-62.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013; 34:2094-106.
- Cronin-Fenton DP, Sondenberg F, Pederson LA, et al. Hospitalization for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population – based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer* 2010;103:947-53.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physician evidence based clinical practise guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl) e419S-94S.
- Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100:3484-88.
- Lee Ay, Levine MR, 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;349:146-53.
- Akl EA, Labedi N, Barba M, et al. Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6:CD006650.
- Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015 Feb; 147(2):475-83.

9 News 2015: S1 e raltitrexed Breaking news in cardio-oncologia

Fausto Petrelli¹, Sandro Barni¹

Molti regimi chemioterapici utilizzati nel trattamento del cancro del colon-retto e di altre neoplasie gastrointestinali, oltre che di altri tumori solidi si basano sul 5-fluorouracile (5-FU) o sulla capecitabina. La cardiotossicità è una complicanza relativamente poco comune ma potenzialmente letale del 5-FU e/o della capecitabina e forme di trattamento alternative potrebbero essere quindi estremamente importanti, in particolare per pazienti cardiopatici o per coloro che manifestano eventi cardiovascolari durante il trattamento con suddetti farmaci. Il rechallenge con lo stesso farmaco è infatti pericoloso e un trattamento profilattico a oggi non esiste. Possibili opzioni terapeutiche alternative da prendere in considerazione sono la sostituzione della capecitabina e del 5-FU ev con un regime in bolo di 5-FU, o con l'uso di UFT o S-1 (entrambe fluoropirimidine orali che contengono un profarmaco del 5-FU associato a un inibitore della diidropirimidina deidrogenasi [DPD]), oppure da ultimo con l'uso di raltitrexed, un inibitore della timidilato sintetasi (TS) il cui metabolismo è indipendente dalla DPD.

In una recente revisione della letteratura¹, l'incidenza complessiva di cardiotossicità da fluoropirimidine è risultata compresa tra 0,5-19% (media 5%) dei pazienti. La sindrome anginosa sembra essere la manifestazione più comune, fino a un 19% di pazienti che possono sviluppare dolore toracico durante il trattamento².

L'angina, nello studio di Saif et al., si verificava nel 45% dei pazienti con cardiotossicità da 5-FU, mentre l'infarto miocardico è stato osservato nel 22%, aritmia nel 23%, edema polmonare acuto nel 5%, arresto cardiaco e pericardite nell'1,4% e insufficienza cardiaca nel 2%³. I regimi in bolo sono associati a un minor rischio di cardiotossicità (1,6-3%), mentre l'infusione continua è associata a maggior rischio (gli eventi cardiaci sono stati riportati tra il 7,6 e il 18%)^{4,5}.

Il meccanismo con cui 5-FU provoca tossicità cardiaca è sconosciuto. Una delle spiegazioni più comuni in letteratura è che vi sia uno spasmo coronarico 5-FU-indotto^{6,7}. Inoltre è stato suggerito un ruolo per i metaboliti del 5-FU nella patogenesi della cardiotossicità; in particolare 5-FU è catabolizzato ad alfa-fluoro-beta alanina (FBAL) e successivamente a fluoroacetato, quest'ultimo indiziato in particolare come sostanza cardiotossica⁸. Sulla scorta di questi dati e dei possibili meccanismi eziopatogenetici della

cardiotossicità da 5-FU, si trova il razionale per l'utilizzo di altri farmaci inibitori di TS e comunemente utilizzati nella pratica clinica, in particolare S-1 e raltitrexed.

S-1 è un mix di 3 composti a dose fissa: tegafur (che dopo l'assorbimento viene convertito in 5-FU), gimeracil (un inibitore della DPD che previene la degradazione di 5-FU da parte dell'organismo) e oteracil, un inibitore della orotato fosforibosil transferasi (OPRT) che diminuisce l'attività di 5-FU nella mucosa gastrointestinale normale. In particolare, il gimeracil inibisce il catabolismo di 5-FU inibendo in modo reversibile e selettivo la DPD, l'enzima metabolico primario di 5-FU, e per questo motivo verrebbe ridotta la produzione di FBAL, uno dei metaboliti potenzialmente (cardio) tossici del 5-FU. Nella scheda tecnica di S-1 (Teysono®) sono descritti come eventi non comuni l'insufficienza cardiaca, l'infarto miocardico acuto, le precordialgie, la fibrillazione atriale, l'angina pectoris, la fibrillazione, la tachicardia e le palpitazioni. Il farmaco è registrato in Europa e in Italia in associazione a cisplatino nel trattamento del carcinoma gastrico avanzato. In particolare, le ridotte concentrazioni di FBAL associate all'uso di S-1 potrebbero essere vantaggiose per un uso del farmaco nei pazienti anziani, molti dei quali soffrono di comorbidità cardiovascolari⁹. Inoltre nello studio registrativo stomatite, alterazioni elettrolitiche e tossicità ematologiche sono risultate estremamente inferiori nel gruppo S-1 rispetto al gruppo 5-FU, altro motivo per preferire S-1 a 5-FU nella popolazione *elderly* o con comorbidità importanti¹⁰. In studi in pazienti orientali, S-1 in monoterapia si è dimostrato sicuro in pazienti > 70 anni, con tossicità simili a pazienti più giovani^{11,12}.

Nello studio registrativo effettuato nei paesi occidentali, non sono state riportate tossicità cardiovascolari importanti. Interessante potrebbe essere l'associazione tra S-1 e oxaliplatino, quest'ultimo dimostratosi maggiormente efficace del cisplatino nei tumori dello stomaco e potenzialmente meno cardiotossico^{13,14}.

Nelle neoplasie coloretali, una possibile alternativa a 5-FU è invece rappresentata dal raltitrexed (Tomudex®), un analogo folato, inibitore diretto e specifico di TS. Gli studi clinici hanno mostrato un'attività simile al 5-FU nel cancro coloretale metastatico in pazienti senza insufficienza renale. Raltitrexed è attualmente indicato per il trattamento del carcinoma coloretale avanzato e mesotelioma pleurico. In particolare raltitrexed sembra essere un'opzione utile per i pazienti con fattori di rischio cardiovascolare. La review di Kelly et al. non evidenzia infatti che raltitrexed sia associato ad alcuna tossicità cardiovascolare¹. È stato pubblicato un certo numero di casi in cui i pazienti, che avrebbero avuto sintomi cardiaci con 5-FU, sono stati trattati con raltitrexed senza ulteriori sintomi cardiaci. Inoltre, Kelly et al. sottolineano come una revisione di studi registrativi di raltitrexed nel cancro del colon e pancreatico avanzati non rivelasse casi di cardiotossicità associata al suo uso. A una simile conclusione arrivano anche Avallone et al. che rivedono la letteratura di raltitrexed e suggeriscono fortemente l'uso del farmaco in particolare per coloro che manifestano tossicità car-

diovascolare durante terapia con 5-FU o che hanno una anamnesi cardio-vascolare positiva¹⁵.

Da una *pooled analysis* degli studi di prima linea con raltitrexed associato a oxaliplatino o irinotecan (TOMOX e TOMIRI) emerge una sostanziale equivalenza clinica rispetto allo standard rappresentato da FOLFOX e FOLFIRI con una minore tossicità ematologica e gastroenterica. In questi dodici studi, pubblicati tra il 2001 e il 2012, sono stati arruolati un totale di 735 pazienti. Il tasso di risposta complessivo è stato del 40% (95% CI 34-46): 43,9% per TOMOX e 34,1% per TOMIRI. La sopravvivenza globale mediana e il tempo mediano libero da progressione sono stati di 14,6 e 6,7 mesi, rispettivamente. Neutropenia e tossicità epatica sono stati più frequenti con TOMOX, mentre neutropenia e diarrea sono stati più frequenti con TOMIRI¹⁶.

Un'eccellente analisi retrospettiva australiana (ARTIC study) ha definitivamente confermato la bontà di un rechallenge con raltitrexed in pazienti che sviluppano sintomi associati a eventi cardiovascolari durante terapia con 5-FU¹⁷. L'analisi ha riguardato pazienti trattati tra il 2004 e il 2012. Sono stati valutati 42 pazienti, la maggioranza con cancro del colon-retto. I regimi precedenti includevano 5-FU ± leucovorin, capecitabina da sola, FOLFOX, FOLFIRI, ECF e capecitabina/oxaliplatino. Sette pazienti (17%) avevano ricevuto regimi di 5-FU in bolo e 26 pazienti (62%) regimi infusionali, mentre il 21% aveva ricevuto capecitabina da sola o in combinazione. L'angina pectoris era la tossicità cardiaca più comune da 5-FU o da capecitabina e di solito si era verificata nel primo o nel secondo ciclo. Quattro pazienti dopo il primo evento cardiaco avevano proseguito con lo stesso regime e l'aggiunta di nitrati e calcioantagonisti, ma avevano sviluppato ancora eventi cardiaci. Dopo aver sostituito il 5-FU con raltitrexed non si erano invece verificate ulteriori tossicità cardiache.

In conclusione sono oggi disponibili nuove opzioni terapeutiche per i pazienti con storia di cardiopatia o che manifestano tossicità cardiaca durante trattamento con 5-FU o capecitabina. S-1 nel carcinoma gastrico avanzato in associazione a cisplatino o eventualmente in monoterapia nei pazienti anziani sembra essere efficace e meno tossico della combinazione di 5-FU/cisplatino, anche se la maggiore quantità di dati deriva dalla popolazione asiatica. Raltitrexed, maggiormente studiato nella popolazione occidentale, sembra essere efficace e meno tossico quando usato da solo o in combinazione con oxaliplatino o irinotecan, in pazienti con funzionalità renale conservata. L'uso profilattico di nitrati o calcioantagonisti non è né codificato né scervo da insuccessi (nella serie di Ramson et al. il 10% ebbe ricadute nonostante l'associazione con farmaci antianginosi)¹⁷, e la riduzione empirica di dose o il passaggio a schemi di 5-FU in bolo è legato a possibili ulteriori fenomeni di cardiotoxicità. L'introduzione di raltitrexed negli schemi correnti sembra essere quindi la soluzione più appropriata.

I dati nella popolazione occidentale per quanto riguarda l'uso di S-1 nella popolazione a rischio (anziani, cardiopatici) e l'utilizzo di doppiette (TOMOX/TOMIRI) con associazione di farmaci biologici nel carcinoma

del colon sono ancora poco numerosi. L'attività consolidata nella pratica clinica di S-1 e raltitrexed nelle neoplasie gastrointestinali avanzate e i dati pubblicati dello studio ARTIC rendono questi due agenti assolutamente di primo piano nel trattamento dei pazienti che manifestano tossicità cardio-vascolare o hanno fattori di rischio per sviluppare tali tossicità.

Bibliografia

1. Kelly C, Bhuvu N, Harrison M, Buckley A, Saunders M. Use of raltitrexed as an alternative to 5-fluorouracil and capecitabine in cancer patients with cardiac history. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2303-2310.
2. Wacker A, Lersch C, Scherpinski U, Reindl L, Seyfarth M. High incidence of angina pectoris in patients treated with 5-fluorouracil: A planned surveillance study with 102 patients. *Oncology* 2003; 65: 108-112.
3. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: Revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 191-202.
4. Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, Truesdell AG. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. *Cardiol J* 2012; 19: 453-458.
5. Meydan N, Kundak I, Yavuzsen T, et al. Cardiotoxicity of de Gramont's regimen: incidence, clinical characteristics and long term follow-up. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 265-270.
6. Connolly S, Scott P, Cochrane D, Harte R. A case report of 5-fluorouracil-induced coronary artery vasospasm. *Ulster Med J* 2010; 79:135-136.
7. Tsiamis E, Synetos A, Stefanadis C. Capecitabine may induce coronary artery vasospasm. *Hellenic J Cardiol* 2012; 53:320-323.
8. Matsubara I, Kamiya J, Imai S. Cardiotoxic effects of 5-fluorouracil in the guinea pig. *Jpn J Pharmacol* 1980; 30:871-879.
9. Hirata K, Horikoshi N, Tominaga K, et al. [Pharmacokinetic of S-1] *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33 Suppl 1: 27-35.
10. Ajani JA, Buyse M, Lichinitser M, et al. Combination of cisplatin/S-1 in the treatment of patients with advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: Results of noninferiority and safety analyses compared with cisplatin/5-fluorouracil in the First-Line Advanced Gastric Cancer Study. *Eur J Cancer*. 2013; 49:3616-24.
11. Sun DS, Jeon EK, Won HS, et al. Outcomes in elderly patients treated with a single-agent or combination regimen as first-line chemotherapy for recurrent or metastatic gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2015 Jul; 18(3):644-52.
12. Tsushima T, Hironaka S, Boku N, et al. Safety and efficacy of S-1 monotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2010; 13:245-50.
13. Gao SG, Jia RN, Feng XS, et al. Therapeutic effects of combined oxaliplatin and S-1 in older patients with advanced gastric cardiac adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2011; 17:5221-6.
14. Petrelli F, Zaniboni A, Coiu A, et al. Cisplatin or not in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8:e83022.
15. Avallone A, Di Gennaro E, Silvestro L, et al. Targeting thymidylate synthase in colorectal cancer: critical re-evaluation and emerging therapeutic role of raltitrexed. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13:113-29.
16. Barni S, Ghidini A, Coiu A, Borgonovo K, Petrelli F. A systematic review of raltitrexed-based first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs*. 2014; 25:1122-8.
17. Ransom D, Wilson K, Fournier M, et al. Final results of Australasian Gastrointestinal Trials Group ARCTIC study: an audit of raltitrexed for patients with cardiac toxicity induced by fluoropyrimidines. *Ann Oncol*. 2014; 25:117-21.

Ruolo dell'infermiere nella gestione del paziente oncologico prima, durante e dopo trattamenti potenzialmente cardiotossici

Lucia Belli¹, Beniamino Micheloni², Carlotta Mantoan³, Martina Oliboni³, Regina Benedetti⁴

L'incidenza del cancro nel mondo continua a crescere costantemente, ma i progressi terapeutici ne hanno migliorato la prognosi, facendo emergere il concetto che il cancro è una malattia gestibile e richiede diagnosi precoce, sorveglianza periodica e una decisione terapeutica multidisciplinare¹.

Le scelte terapeutiche per i pazienti includono combinazioni sempre più complesse di farmaci antitumorali (classici e nuovi farmaci a bersaglio molecolare) e molti di questi trattamenti hanno importanti potenziali effetti tossici, anche cardiaci con effetti negativi sulla prognosi.

L'incidenza della cardiotossicità è in continua crescita in considerazione del costante incremento del numero dei pazienti trattati con protocolli terapeutici aggressivi, per il frequente coesistere di fattori di rischio comuni (ad es. diabete).

La tossicità da antitumorali può interessare l'intero sistema cardiovascolare, con un aumento del rischio di scompenso cardiaco, di ictus ischemico, di aritmie, ma anche una maggiore probabilità di eventi emorragici e tromboembolici.

Meglio, dunque, parlare di tossicità cardiovascolare in senso ampio. Spesso, il danno cardiovascolare non è soltanto di tipo acuto e reversibile, ma può persistere nel tempo ed essere aggravato da fattori di rischio concomitanti (nuove terapie, stili di vita inadeguati, comorbidità).

L'infermiere, nell'assistere pazienti che hanno una diagnosi di cancro la cui terapia prevede di sottoporsi a trattamenti potenzialmente cardiotossici, deve fornire informazioni facilmente comprensibili relative al riconoscimento dei fattori di rischio e alla loro gestione.

Gli infermieri dovrebbero essere consapevoli di questo importante effetto collaterale (che può manifestarsi anche durante i trattamenti) essendo nella posizione ideale per monitorare i pazienti, mantenendo alta la sorveglianza in modo tale da riconoscere segni e sintomi precoci².

Una revisione della letteratura infermieristica internazionale ha messo in risalto lo scarso numero di articoli pubblicati dagli infermieri che si prendono cura dei pazienti con cancro, anche se tutti concordano su quanto sia importante il monitoraggio e l'educazione riguardante gli stili di vita.

Le alterazioni dell'apparato cardiovascolare possono essere la conseguenza di trattamenti con chemioterapici, farmaci biologici, farmaci

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

2. U.O.C. Oncologia
Medica - Ospedale
Sacro Cuore-Don
Calabria di Negrar (VR)

3. Servizio Professioni
Sanitarie - Ospedale
Sacro Cuore-Don
Calabria di Negrar (VR)

4. Direzione Servizio
Professioni Sanitarie-
Ospedale Sacro Cuore-
Don Calabria- Negrar
(VR)

ormonali o radioterapia. Spesso però sono dovute all'uso contemporaneo o sequenziale delle varie terapie. I farmaci antineoplastici, gli agenti biologici e ormonali che più comunemente possono indurre tossicità a livello cardiaco sono riportati nella Tabella 1³.

Fattori di rischio

La predisposizione allo sviluppo della cardiotoxicità è multifattoriale e dipende da:

- Tipo di farmaco antitumorale
- Singola dose del farmaco
- Dose cumulativa del farmaco
- Combinazione dei farmaci utilizzati (antitumorali, antiemetici, ecc.)
- Radioterapia (sede, dosi, frazionamento)
- Caratteristiche del singolo paziente.

I fattori di rischio relativi al paziente includono:

- Età avanzata
- Sesso maschile
- Malattie cardiovascolari precedenti
- Diabete mellito, dislipidemia
- Ipertensione arteriosa non controllata
- Fumo
- Sedentarietà
- Obesità
- Familiarità per cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare
- Presenza di stenosi aortica o altre valvulopatie di grado almeno moderato
- Cardiopatie congenite e cardiomiopatie di qualunque natura
- Pregressa diagnosi di cardiopatia ischemica
- FEVS <55% da qualunque causa
- Progresso calo della FEVS durante/dopo trattamento antitumorale
- Aritmia iper/ipocinetica che ha richiesto trattamento (farmacologico e non)
- Pregressa chemioterapia con antracicline
- Pregressa radioterapia mediastinica e/o toracica.

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

La comprensione di questi fattori può contribuire a ridurre l'insorgenza o la gravità degli effetti collaterali cardiovascolari attraverso un attento monitoraggio durante la terapia⁴.

Quadro clinico cardiotoxicità

La cardiotoxicità si può manifestare in forma acuta o subacuta durante il trattamento o dopo un breve periodo di giorni o settimane, oppure dopo anni. Le manifestazioni cliniche più frequenti durante la forma acuta

Classe	Farmaco	Cardiotossicità	Meccanismo d'azione
Antracicline	Doxorubicina, Epirubicina, Daunorubicina, Idarubicina, Mitoxantrone	Acuta: IC, aritmie, cambiamento del tratto QT, anomalie della ripolarizzazione ventricolare Cronica (dose-dipendente): disfunzioni ventricolo sx (non reversibile)	Danni ai cardiomiociti: - Stress ossidativo - Apoptosi
Agenti Alchilanti	Ciclofosfamide Ifosfamide	IC (spesso reversibile) Versamento pericardico Aritmie	Stress ossidativo
	Cisplatino	Ischemia miocardica	
Antimetaboliti	5-Fluorouracile Capecitabina	Ischemia miocardica Infarto miocardico acuto (IMA) Aritmie	Spasmi coronarici Danno ai cardiomiociti
Taxani	Paclitaxel Docetaxel	Bradycardia, sincope, disfunzione ventricolare sx, aritmie, ischemia	Danno ai cardiomiociti
Alcaloidi della Vinca	Vinblastina Vincristina Vinorelbina	IMA Edema Polmonare Modifica dell'ECG	-----
Anticorpi inibitori tirocinasi	Trastuzumab	Disfunzione ventricolare sx (reversibile)	Inibizione dei recettori HER2
	Bevacizumab	Iperensione, trombosi venosa, disfunzione ventricolare sx	Inibitori VEGF
	Rituximab	Ipotensione ortostatica	Associato con allergie e angioedema
Piccole molecole inibitori tirocinasi	Imatinib	Disfunzione ventricolare sx	Inibizione dei percorsi di protezione mitocondriale
	Sunitinib	Disfunzione ventricolare sx, scompenso cardiaco, ischemia miocardica, ipertensione, alterazioni ECG	Danno mitocondriale
	Sorafenib	Disfunzione ventricolare sx, allungamento tratto QT	
	Erlotinib	Ischemia miocardica, IMA	-----
	Lapatinib	Disfunzione ventricolare sx, scompenso cardiaco	-----
	Dasatinib	Disfunzione ventricolare sx, scompenso cardiaco	-----
Non classificati	Gemcitabina	Versamento pericardico	-----
	Tamoxifene	Trombosi venosa profonda, embolia polmonare, ictus	-----
	Talidomide e Lenalidomide	Bradycardia sinusale, trombosi venosa profonda	-----
	Interleukina2 Interferoni	Ipotensione, aritmie, ischemia miocardica, cardiomiopatia, miocarditi	Shock settico
Ormoni	Tamoxifene	Trombosi venose	Interferisce sui processi coagulativi
	Inibitori delle aromatasi		Alterazioni del metabolismo lipidico
	Antiandrogeni		

TABELLA 1

e subacuta vanno dai disturbi della ripolarizzazione all'allungamento del tratto Q-T, alle aritmie ventricolari e sopraventricolari, allo scompenso cardiaco acuto^{5,6}.

La tossicità acuta si manifesta da poche ore a pochi giorni dopo la somministrazione del farmaco. È *dose-indipendente* e reversibile; è caratterizzata principalmente da alterazioni elettrocardiografiche, aritmie e disfunzione miocardica che raramente può condurre a momentaneo scompenso. La sua eziopatogenesi è essenzialmente riconducibile ad alterazioni elettriche.

La forma cronica a sua volta è distinta in cronica precoce e in cronica tardiva a seconda che i disturbi cardiaci si manifestino entro o dopo un anno dalla fine del trattamento antitumorale. È una tossicità generalmente *dose-dipendente*, spesso progressiva e irreversibile. In questa forma dominano la scena clinica la disfunzione ventricolare sinistra (sia sistolica che diastolica) e lo scompenso cardiaco per cardiomiopatia ipocinetica. La tossicità cronica ha in genere una presentazione clinica insidiosa, caratterizzata da tachicardia ingravescente, astenia, dispnea di vario grado, fino all'edema polmonare.

La cardiotossicità da radioterapia (vedere anche Capitolo 3)

Con la radioterapia è necessario raggiungere un equilibrio tra la dose di radiazioni ionizzanti adeguate a distruggere le cellule tumorali e quella che è tollerata dai normali tessuti. La radioterapia è stata per decenni un'efficace modalità di trattamento e può determinare effetti tossici sia precoci che tardivi⁷.

Effetti cardiaci da radioterapia sono stati riscontrati e descritti in pazienti irradiati per linfomi, neoplasie polmonari, mammarie e dell'esofago.

Lo spettro clinico di danno cardiologico da radiazioni è costituito da⁸:

- Pericardite acuta e/o tardiva
- Miocardiopatie
- Danni valvolari
- Anomalie della conduzione
- Cardiopatia ischemica (danno delle arterie coronarie e del microcircolo)
- Accelerazione del processo aterosclerotico.

A eccezione delle pericarditi e delle aritmie che possono manifestarsi durante il trattamento, tutte le altre manifestazioni di tossicità possono comparire anche a 10 anni dalla fine del trattamento⁹.

Anche se la radioterapia negli ultimi decenni è evoluta e le nuove tecniche hanno ridotto l'incidenza della tossicità cardiaca, il rischio continua a esistere.

Le radiazioni possono danneggiare tutte le cellule e i vasi causando un aumento della permeabilità capillare con vasodilatazione che porta al caratteristico eritema post-attinico. Di seguito si innesca la cascata infiammatoria che altera le proprietà filtrative dell'endotelio, determina l'ispessimento della membrana basale e, in seguito al depositarsi del collagene, fibrosi. Infatti le alterazioni istopatologiche tipiche del danno da radiazioni

sono la fibrosi diffusa dell'interstizio miocardico e l'occlusione progressiva del lume delle arteriole coronariche¹⁰.

L'entità del danno è strettamente correlata alla dose somministrata e le alterazioni più importanti si manifestano quando una consistente quota del volume cardiaco e del pericardio sono compresi nel campo di irradiazione. Le nuove tecniche di irradiazione, il frazionamento della dose e la riduzione del volume di cuore irradiato hanno sostanzialmente ridotto la frequenza di questi eventi nell'ultimo decennio^{11,12}.

Implicazioni infermieristiche

Gli infermieri che si prendono cura dei pazienti sottoposti a radioterapia devono conoscere tutti gli aspetti correlati all'assistenza, anche in termini di tossicità a lungo termine, e le variabili da considerare nella programmazione assistenziale di un paziente sottoposto a radioterapia sono le seguenti:

- Indicazione al trattamento
- Sede di malattia
- Dimensioni del tumore
- Scopo del trattamento: palliativo versus curativo
- Tessuti normali che necessitano di essere protetti
- Comorbilità presenti
- Radioterapia prima o dopo chirurgia
- Dose cumulativa tollerata.

Gli effetti collaterali, i corrispondenti segni e sintomi e la loro corretta gestione sono riportati nella Tabella 2¹³.

Avere consapevolezza dei potenziali rischi cardiaci in pazienti che hanno ricevuto radioterapia rappresenta la chiave per identificare i pazienti a rischio e fornire indicazioni, tramite un intervento educativo, sui possibili sintomi che potrebbero presentarsi.

Sebbene la maggior parte dei sopravvissuti non abbia avuto esperienza di problemi cardiaci, conoscere i segni e i sintomi dei possibili effetti tardivi può aiutare i pazienti a prendersi cura del proprio cuore.

Iperensione arteriosa

È il più frequente fattore di rischio cardiovascolare. La presenza di elevati valori pressori dipende da elementi di rischio modificabili, suscettibili di trattamento, e non modificabili¹⁴⁻¹⁶.

I fattori modificabili includono:

- Obesità (indice di massa corporea > 30 kg/m²)
- Abuso di fumo, tabacco e alcol
- Inattività fisica
- Diabete mellito
- Insufficienza renale
- Disfunzione tiroidea (iper o ipotiroidismo) o paratiroidea
- Dislipidemia.

Effetti Tardivi	Trattamento	Segni e sintomi	Screening e test diagnostici	Management
Pericarditi	> 35 Gy	Fatigue, dispnea da sforzo, dolore toracico, cianosi, ascite, edemi periferici, ipotensione, segno di Kussmaul	ECG Rx torace Ecocardiogramma	Pericardiocentesi Pericardiectomia
Cardiomiopatia/ scompenso cardiaco dovuto a disfunzione sistolica o diastolica	>35 Gy o > 25 Gy o antracicline	Sintomi da scompenso cardiaco: fatigue, tosse, dispnea, ortopnea, edemi periferici, iper/ ipotensione, tachipnea, elevata pressione venosa giugulare, tachicardia, epatomegalia, sincope	Ecocardiogramma ECG Possibile angiografia	Interventi educativi sullo scompenso cardiaco Dieta iposodica
Malattia coronarica	> 30 Gy	Sintomi angina pectoris: dolore, dispnea, nausea, aritmia	ECG da sforzo, ecocardiogramma e possibile coronarografia	Modificazione fattori di rischio: abolizione del fumo, esercizio fisico, modificazione della dieta,
Malattie valvolari	> 40 Gy	Tosse, respiro corto, sintomi da angina, segni di scompenso cardiaco/ o sintomi come fatica, dispnea, stanchezza	Ecocardiogramma Cateterismo cardiaco	Sostituzione valvolare
Aritmie	-	Palpitazioni, torpore, sincope, scompenso cardiaco	ECG Holter	Pacemaker per bradicardia

TABELLA 2

I fattori di rischio non modificabili includono:

- Età
- Storia familiare
- Etnia.

Le interazioni dei fattori di rischio sopradescritti per lo sviluppo dell'ipertensione sono illustrate nella Figura 1.

Alcuni trattamenti contro il cancro (vedi Tabella 1), come ad esempio le terapie biologiche anti-angiogeniche che interferiscono con il sistema dei fattori di crescita endoteliale (bevacizumab e piccole molecole inibitrici la tirosinchinasi) possono provocare o esacerbare una preesistente ipertensione¹⁷. L'esatto meccanismo attraverso cui tali agenti antineoplastici possono determinare ipertensione arteriosa non è del tutto chiaro, l'ipotesi più accreditata e che ciò sia legato all'inibizione del VEGF (fattore di crescita vascolare endoteliale) e quindi alla riduzione della produzione di ossido nitrico, un potente vasodilatatore naturale, da parte delle pareti dei vasi arteriosi. Il grado di aumento della pressione sanguigna è determinato dalla pressione arteriosa basale del paziente, dal tipo di farmaco

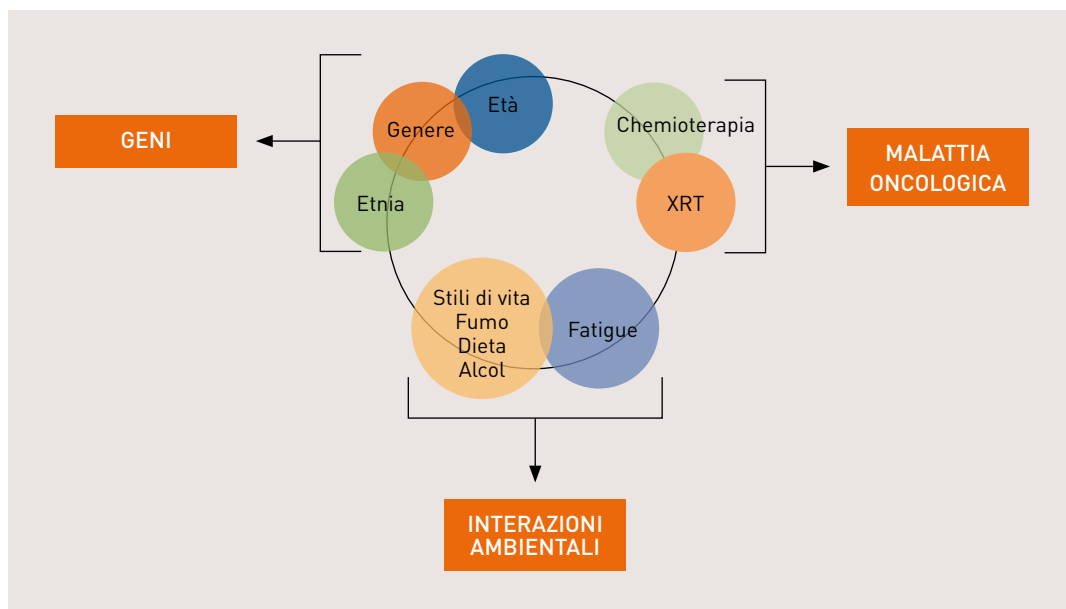


FIGURA 1

antitumorale scelto, dal tipo di tumore da trattare e dal grado di inibizione dell'angiogenesi che viene raggiunto.

Nel 2010, la Task Force Angiogenesi, ha pubblicato le raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione da terapia con inibitori VEGF¹⁸ che possono essere così riassunte:

1. Effettuare una valutazione del rischio per potenziali complicazioni cardiovascolari
2. Valutare e affrontare l'eventuale ipertensione preesistente alla terapia anti-VEGF
3. Monitorare la pressione arteriosa durante il trattamento in ospedale e a domicilio
4. Mantenere la pressione arteriosa inferiore a 140/90 mmHg. Se il paziente durante la stratificazione del rischio risulta avere più fattori di rischio preesistenti, i valori devono essere mantenuti più bassi. Ad esempio, per i pazienti con diabete e/o malattia renale cronica, la pressione arteriosa non dovrebbe superare i 130/80 mmHg
5. In caso di aumento dei valori pressori, iniziare subito il trattamento farmacologico per evitare lo sviluppo di complicanze associate. La gestione della terapia antipertensiva richiede attenzione nella selezione corretta del farmaco, del suo dosaggio e la pianificazione del follow-up per garantire l'efficacia e per controllare gli effetti negativi dell'agente antipertensivo.

Trattare l'ipertensione arteriosa in pazienti con cancro in chemioterapia, prevenire ogni ulteriore aumento della stessa dopo l'inizio della

chemioterapia e prevenire le possibili complicazioni come crisi ipertensiva, insufficienza cardiaca congestizia o malattia coronarica, sono alcuni dei temi che hanno bisogno di essere affrontati. Il problema richiede spesso un approccio multidisciplinare (infermiere, oncologo, cardiologo, medico di medicina generale) con l'obiettivo di continuare la somministrazione sicura e ininterrotta di agenti antitumorali, senza modifiche significative del dosaggio.

Suggerimenti consigliati sono:

- Avere documentazione formale e accurata del profilo di rischio cardio-vascolare e valutazione delle potenziali complicanze cardiovascolari;
- Individuare e affrontare eventuale ipertensione preesistente prima dell'inizio della terapia;
- Monitorare la pressione sanguigna durante il trattamento con un approccio intensivo durante il primo ciclo di terapia antitumorale;
- Educare il paziente a monitorare la pressione sanguigna anche al proprio domicilio eventualmente fornendo un diario dove trascrivere i valori;
- Mantenere una pressione sanguigna inferiore a 140/90 mmHg nella maggior parte dei pazienti, avendo in mente, tuttavia, che l'obiettivo può variare a seconda delle comorbidità e delle caratteristiche del paziente;
- Programmare un regolare follow-up per evitare le possibili complicazioni.

Riconoscere tutti gli aspetti legati all'ipertensione significa dedicare tempo al paziente; questa è un'occasione per l'infermiere per educare e fornire informazioni che probabilmente aumenteranno l'aderenza al regime terapeutico prescritto, la consapevolezza del problema, così come la loro conoscenza sulle conseguenze di uno scarso controllo della pressione arteriosa. I pazienti devono essere istruiti sui farmaci potenzialmente ipertensivi e sui loro effetti collaterali. A tale scopo si può usare materiale educativo, che però deve rafforzare, e non sostituire, le informazioni ricevute¹⁹.

Tromboembolismo Venoso

Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta la seconda causa di morte in pazienti ospedalizzati con cancro²⁰.

La trombosi venosa profonda, che in genere colpisce le vene profonde delle gambe o della pelvi, può portare a embolia polmonare. Con l'aumento della popolazione anziana, lo stile di vita sedentario e l'aumentata incidenza di cancro, il numero di pazienti con trombosi venosa sta aumentando.

La patogenesi del tromboembolismo venoso in pazienti con cancro è ben rappresentata nella triade di Virchow (Tabella 3):

1. Stasi o alterazioni del normale flusso di sangue
2. Danno endoteliale o danno alla parete dei vasi
3. Alterazione dei componenti del sangue (ipercoagulabilità).

Da ormai molti anni è nota l'associazione fra tromboembolismo venoso e cancro, così come è ormai ben definito il ruolo della malattia neoplastica

maligna quale fattore di rischio indipendente per il tromboembolismo. Alla base di questo meccanismo vi è una ipercoagulabilità determinata da varie sostanze prodotte dalle cellule tumorali, a cui si aggiungono cofattori quali la necessità di ricorrere a interventi chirurgici complessi, l'impianto di cateteri venosi centrali e dispositivi sottocutanei per infusione e l'utilizzo di farmaci antitumorali responsabili di danno endoteliale.

Nei pazienti oncologici questo tipo di rischio è aumentato nei primi mesi dopo la diagnosi, quando sono presenti metastasi a distanza e/o con fattori di rischio preesistenti.

I pazienti con cancro che sviluppano un episodio di TEV presentano una minore sopravvivenza rispetto ai controlli oncologici senza TEV; la relazione tra TEV e cancro è pertanto bidirezionale e molto impattante dal punto di vista del concetto di complessità²¹.

I tipi di tumori solidi con alto rischio sono il tumore del pancreas, stomaco, encefalo, rene, utero, polmone e ovaio²², mentre per i tumori ematologici sono i linfomi e i mielomi²³.

I due quadri clinici più noti sono la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare.

Tromboembolismo venoso profondo

In molti casi il tromboembolismo venoso profondo è asintomatico; il solo esame clinico è insufficiente per la diagnosi e quindi le decisioni cliniche dovrebbero basarsi sui segni, sintomi eventualmente confermati da esami strumentali, e sui fattori di rischio.

I fattori di rischio per il tromboembolismo venoso sono^{24,25}:

- Immobilizzazione
- Fattori genetici (deficienza di antitrombina, mutazione del fattore V)
- Chirurgia
- Scompenso cardiaco
- Terapia con estrogeni
- Pregressa anamnesi di trombosi
- Presenza di cateteri venosi centrali

Patogenesi del tromboembolismo venoso

Componenti della triade di Virchow	Fattori predisponenti
Stasi	Immobilità, compressione estrinseca dei vasi da massa tumorale
Componenti del sangue	Tumore e macrofagi producono pre-coagulanti, le citochine infiammatorie aumentano la viscosità del sangue causando aggregazione spontanea piastrinica
Danni vasi sanguigni	Invasione diretta del tumore, cateteri venosi, chemioterapia, eritropoietina, agenti antiangiogenici

Note. Basata sulle informazioni di Lyman & Khorana 2009; Shannon 2006

TABELLA 3

- Pacemaker
- Chemioterapia o altre terapie (ad esempio tamoxifene, talidomide, bevacizumab, cisplatino, erlotinib, 5- fluorouracile)
- Compressione meccanica del tumore sui vasi sanguigni
- Uso di agenti stimolanti (eritropoietina)
- Obesità.

Il rischio di TEV è inoltre aumentato ulteriormente nei pazienti che ricevono terapia antitumorale sistemica (Tabella 4).

L'uso di farmaci antiangiogenici come bevacizumab può incrementare il rischio di trombosi sia venose, sia arteriose.

Embolia polmonare

Quando inspiegabilmente un paziente con cancro presenta dispnea, dovrebbe essere presa in considerazione la possibile presenza di embolia polmonare. Molti pazienti lamentano sintomi aspecifici (dispnea, tachipnea, tachicardia, ipotensione, dolore toracico, sincope) comuni ad altre condizioni ed è per questo che la diagnosi differenziale può essere difficile, la miglior garanzia per una diagnosi precoce è l'elevato indice di sospetto in presenza dei sintomi e l'assenza di cause alternative che ne giustifichino la comparsa²⁶.

Implicazioni infermieristiche

Data l'incidenza, la prevenzione dei fenomeni di tromboembolismo venoso dovrebbe essere una priorità.

Il monitoraggio costante è fondamentale dato che il 50% dei pazienti con trombosi venosa e il 90% con trombosi venosa profonda sono asintomatici: la profilassi risulta la misura più efficiente e clinicamente appropriata per evitare questo problema. Gli infermieri possono avere un impatto significativo sulla profilassi attraverso una valutazione accurata, sull'iden-

Farmaci oncologici che possono causare TEV

Farmaco	Incidenza
Cisplatino	8,5%
Inibitori angiogenesi: *	
- Talidomide	1% - 58%
- Lenalidomide	3% - 75%
Piccole molecole inibitori tirosinchinasi: erlotinib	2,9% - 11%
Anticorpi monoclonali tirosinchinasi: bevacizumab	8,5%
Estrogeni: tamoxifene	6,8%
Antimetaboliti: 5-fluorouracile	4,7% - 16%

* L'incidenza di TEV riportata in letteratura varia considerevolmente dallo stato di malattia, dall'uso concomitante di steroidi, eritropoietina o altri agenti chemioterapici

Fadol & Lech, 2011 - Falaga & Zacharski, 2005 - Orlando et al, 2000

tificazione dei fattori di rischio e dei sintomi sospetti e sull'educazione dei pazienti per quanto riguarda la deambulazione e l'attività fisica²⁷.

Scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco (SC) è la complicazione più temuta che può derivare da effetti cardiотossici di molti agenti antineoplastici (vedi Tabella I), specialmente antracicline, alte dosi di ciclofosfamide²⁸ e trastuzumab²⁹. A causa dei trattamenti sempre più innovativi nella terapia del cancro, il numero di persone che vivono anni dopo la diagnosi è costantemente aumentato, di pari passo alla probabilità di sviluppare SC secondario. La concomitanza di SC e cancro nello stesso paziente presenta un serie di problemi complessi fisiologici, psicologici, sociali ed economici, rendendo la gestione complessiva una sfida per ogni sanitario coinvolto nella cura.

La prevalenza di SC non è chiaramente stabilita, ma i dati della letteratura oncologica indicano che più della metà di tutti i pazienti esposti ad antracicline potrà avere disfunzione cardiaca anche 10-20 anni dopo il trattamento e che il 5% di questi pazienti svilupperà una manifesta insufficienza cardiaca. L'incidenza complessiva può essere sottovalutata, perché quando i pazienti con cancro necessitano di ricovero in ospedale per SC, questo non viene codificato come prima diagnosi, ma lo diventa il cancro³⁰.

Comprendere l'epidemiologia e la fisiopatologia dello SC, riconoscere la possibile eziologia, identificare i sintomi precoci e usare le modalità diagnostiche disponibili sono momenti essenziali per elaborare strategie di prevenzione efficaci e approcci di implementazione terapeutica in modo da poter gestire efficacemente lo scompenso e migliorare la prognosi dei pazienti.

Lo SC è una sindrome clinica complessa che può derivare da un disordine strutturale cardiaco o da un sovraccarico eccessivo che riduce la capacità della pompa cardiaca. È caratterizzato da manifestazioni di sovraccarico e inadeguata perfusione dei tessuti: fatica e mancanza di respiro sono i sintomi cardine. I segni tipici invece sono tachicardia, tachipnea, rantoli polmonari, versamento pleurico, elevata pressione giugolare, edemi periferici, epatomegalia.

Nel paziente con cancro il rischio di sviluppare scompenso cardiaco è aumentato a causa dei fattori di rischio convenzionali (ischemia, ipertensione arteriosa, diabete, fumo, obesità, ecc.) cui si somma l'effetto dei pregressi trattamenti radioterapici nella parte sinistra del torace (alterazioni valvolari, del pericardio, delle coronarie ed effetti diretti sul muscolo cardiaco) e la cardiотossicità diretta da trattamenti antineoplastici. Il danno miocardico può manifestarsi con una sindrome subclinica di malattia cardiaca: la disfunzione ventricolare sinistra che può evolvere, se non adeguatamente riconosciuta e trattata, verso la forma clinica conclamata a prognosi decisamente infausta^{29,31}.

Gli agenti antineoplastici che possono causare insufficienza cardiaca sono elencati nella Tabella 5.

Una classificazione pratica dello scompenso cardiaco, utile per im-

Agente	Incidenza (%)
Antracicline	
Doxorubicina	3 - 26
Epirubicina	0,9 - 3,3
Idarubicina	5 - 18
Agenti alchilanti	
Ciclofosfamide	7 - 28
Ifosfamide	17
Antrachinone	
Mitoxantrone	2,6 - 13
Antibiotici antitumorali	
Mitomicina	15,3*
Antimetaboliti	
Clofarabina	27
Agenti antimicrotubuli	
Docetaxel	2,3 - 8
Inibitori proteasoma	
Bortezomib	2,5
Anticorpi monoclonali inibitori tirosinchinasi	
Bevacizumab	1 - 3,8
Trastuzumab	2 - 28
Piccole molecole inibitori tirosinchinasi	
Dasatinib	2 - 4
Imatinib	0,5 - 1,7
Lapatinib	0,2 - 2,2
Sunitinib	4 - 11
Sorafenib	<1

* Quando usato in combinazione con doxorubicina

Note. Basato su informazioni da Clinical Pharmacology, 2010; Guarnieri et al, 2006, Khakoo et al, 2008; da "Cardiovascular Adverse events associated with cancer therapy" di A. Fadol e T. Lech, J Adv Pract Oncol. 2011; 2:235.

TABELLA 5

postare la gestione del paziente, è rappresentato dalla sua modalità di presentazione clinica:

1. Acuto
2. Cronico.

Il paziente oncologico che giunge al pronto soccorso con insufficienza cardiaca scompensata acuta è spesso emodinamicamente instabile e presenta gravi sintomi di dispnea e sovraccarico di liquidi³².

Lo scompenso cardiaco cronico, invece, è il risultato di una progressiva riduzione della capacità funzionale e accumulo di liquidi.

Gestione dello scompenso cardiaco

Per questo argomento la fase acuta e la fase cronica saranno affrontate separatamente perché il trattamento è differente per ognuna.

Scompenso cardiaco acuto: l'obiettivo è la stabilizzazione emodinamica

e il miglioramento dei segni clinici e dei sintomi. Non sono state sviluppate linee guida di pratica clinica per la gestione di pazienti con cancro; di conseguenza, la gestione è in gran parte basata su dati empirici, consenso di esperti e il livello di evidenze.

Valutazione scompenso cardiaco^{33,34} (Figura 2)

Dopo la stabilizzazione emodinamica, generalmente il paziente rimane in ospedale sino alla risoluzione dei sintomi. Un momento fondamentale di coordinamento dell'assistenza è quello della dimissione dove dovranno essere fornite al paziente e al caregiver delle istruzioni scritte e materiale didattico riguardo ai farmaci, al livello di attività consigliato, al monitoraggio e controllo del peso e, infine, azioni da compiere se i sintomi peggiorano.

Scompenso cardiaco cronico: i pazienti con scompenso cardiaco cronico generalmente sono gestiti in ambulatorio. Una volta stabilita la diagnosi, gli operatori sanitari dovrebbero concentrarsi sulla valutazione clinica del paziente durante la prima visita e durante le visite successive allo scopo di verificare il grado di aderenza alla terapia e la capacità di auto-cura. La frequenza delle visite può variare da settimanale a semestrale a seconda

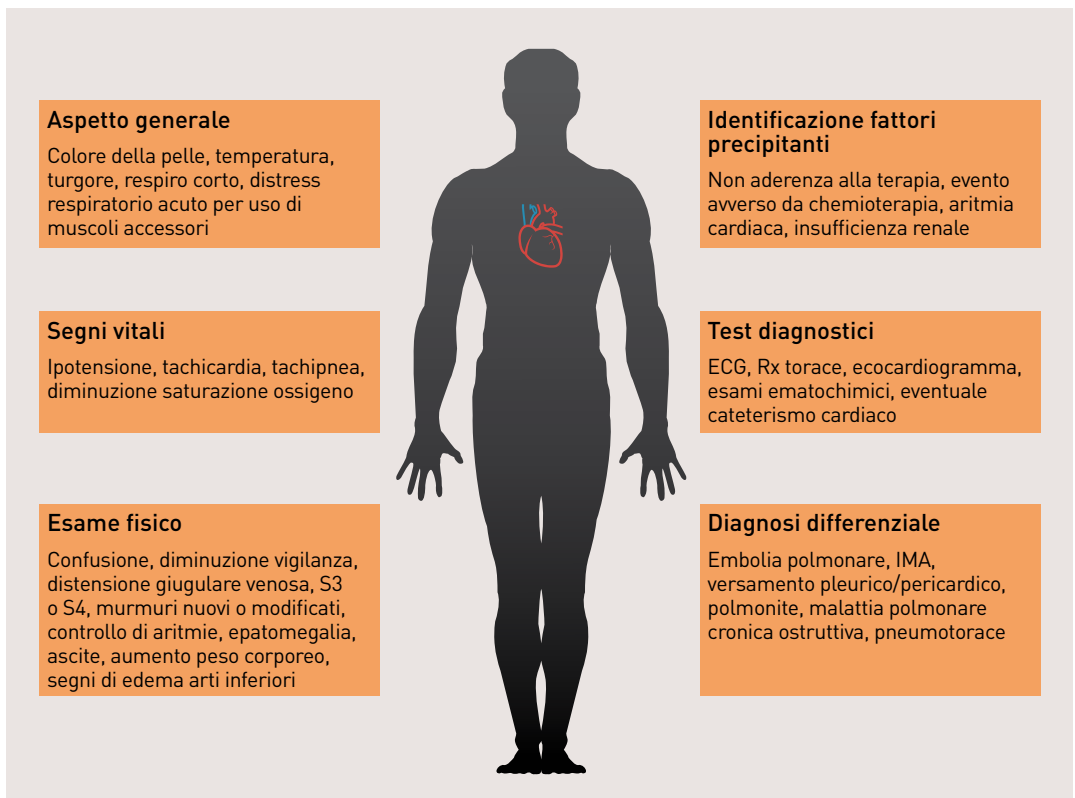


FIGURA 2

dello stato funzionale, dei segni e dei sintomi e se il paziente è sottoposto a chemioterapia potenzialmente cardi tossica.

Gli obiettivi principali del piano assistenziale sono:

1. Prevenire lo sviluppo di scompenso cardiaco acuto
2. Prevenire la progressione.

Gestire i sintomi per migliorare la qualità di vita dei pazienti

Lo scompenso cardiaco, come il cancro, sono malattie che progrediscono con sintomi debilitanti derivanti sia dalla malattia che dai trattamenti oncologici. Gli obiettivi nella gestione dei sintomi sono gli stessi indipendentemente dalla diagnosi. La valutazione completa del paziente, l'intervento per modificare i fattori reversibili e la palliazione di situazioni irreversibili, sono applicabili sia in oncologia sia in cardiologia per garantire la miglior cura al paziente. Tutti gli operatori coinvolti nella cura di questi pazienti hanno bisogno di sviluppare competenze che includono il lavoro di squadra e la collaborazione con i pazienti, le famiglie e i caregiver.

Potremmo pensare di usare uno strumento di valutazione dei sintomi che ci permetta di identificare precocemente i sintomi e attuare un intervento tempestivo, come quello descritto³⁵ nella Tabella 6.

Valutazione del rischio cardiovascolare pre chemioterapia

Prima dell'inizio di trattamenti antitumorali potenzialmente cardi tossici i pazienti candidati dovrebbero essere sottoposti a una valutazione dettagliata del rischio cardiovascolare anche se solo un piccolo sottogruppo di questi potrà incorrere in complicanze cardiovascolari. La valutazione cardiovascolare e la precoce identificazione dei pazienti ad alto rischio, permette all'oncologo di pianificare una strategia terapeutica antineoplastica personalizzata.

Poiché la vita dei pazienti oncologici trattati con terapie antitumorali tende ad allungarsi sensibilmente, per evitare di creare cardiopatie da cardi tossicità talora più gravi della stessa malattia tumorale basale si tende attualmente a porre la massima attenzione a individuare precocemente i segnali di cardi tossicità in modo da rendere possibile intraprendere una terapia opportuna volta ad arrestare (e in certi casi forse guarire) i danni cardiaci provocati dalla chemioterapia.

Stratificazione precoce del rischio

Il primo passo consiste nel valutare l'anamnesi del paziente e il suo esame fisico concentrandosi maggiormente sull'individuazione di un'eventuale patologia cardiaca espressa o silente, stabilendone la gravità e la stabilità.

Dovremmo poi passare alla valutazione dei fattori di rischio, se presenti, così come definito nella Tabella 7.

I pazienti che presentano 2 o più fattori di rischio sono considerati ad alto rischio di sviluppo di cardi tossicità e dovrebbero sottoporsi a una valutazione cardiaca con test diagnostici³⁶.

Scheda di valutazione sintomi scompenso cardiaco

Data:

Paziente:

I Parte. Valutazione dei sintomi.

Le chiediamo di rispondere alle domande seguenti facendo riferimento alle ultime 24 ore e segnando un punteggio da 0 (nessun sintomo) a 10 (peggior sintomo)

	No = 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Tantissimo = 10
Dolore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Affaticamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disturbi del sonno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mancanza di respiro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ansia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perdita di appetito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comparsa di sonnolenza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Presenza di vomito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Presenza di bocca asciutta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Presenza di gonfiore addominale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Difficoltà a dormire con un solo cuscino	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Presenza di palpitazioni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Presenza di tosse notturna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Difficoltà respiratoria notturna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aumento di peso improvviso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II Parte. Quanto i sintomi hanno interferito sulla sua vita?

Le chiediamo di rispondere alle domande seguenti facendo riferimento alle ultime 24 ore e segnando un punteggio da 0 (non hanno interferito) a 10 (hanno interferito tantissimo)

	Non hanno interferito	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Hanno interferito tantissimo
	0										10
Cura della persona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Attività quotidiane	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lavoro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Relazioni con altre persone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Movimento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TABELLA 6

Fattori di rischio	Definizione
Smoking	Uso di tabacco in corso
Iipertensione	Pressione sanguigna $\geq 140/90$ mmHg
Dislipidemia	Colesterolo totale ≥ 220 mg/dl o Trigliceridi ≥ 150 mg/dl
Età avanzata	≥ 70 anni
Diabete Mellito	Livello di glucosio nel sangue ≥ 110 mg/dl
Storia di malattia cardiaca	Malattia coronarica o malattia valvolare, insufficienza cardiaca congestizia o dolore cardiaco da sforzo

TABELLA 7

Possono essere usati test non invasivi come elettrocardiogramma (ECG) ed ecocardiogramma.

Elettrocardiogramma: è un metodo economico, efficace e privo di effetti collaterali, per evidenziare disturbi della conduzione elettrica e segni di miocardiopatia. Il suo utilizzo, però, non ci permette di:

- Avere informazioni sulla funzione ventricolare sinistra
- La tempistica delle variazioni elettrocardiografiche indicanti cardiotossicità è sconosciuta.

Ecocardiogramma: è l'esame diagnostico attualmente più frequentemente usato che permette di valutare e monitorare la funzione cardiaca, sia sistolica che diastolica. Si valuta principalmente la frazione d'eiezione (FE) ventricolare sinistra, che rappresenta uno dei più importanti fattori predittivi della prognosi. I pazienti con frazione di eiezione sostanzialmente ridotta, in genere, hanno prognosi più severa.

È consigliabile il monitoraggio ecocardiografico della FE mesi dopo il completamento della terapia antitumorale potenzialmente cardiotossica.

Screening e management dei fattori di rischio cardiovascolare

I pazienti con tumore che ricevono chemioterapia o terapia molecolare mirata e che sono a rischio di sviluppare cardiotossicità devono essere trattati come i pazienti cardiopatici. Occorre standardizzare un approccio multidisciplinare per garantire un trattamento efficace sia del tumore che della cardiotossicità.

La cardiotossicità dei farmaci antitumorali è sempre il risultato di più fattori concomitanti. È verosimile che gli eventi clinici siano preceduti da una disfunzione asintomatica. Un trattamento precoce mette il paziente in condizioni di "sicurezza" cardiovascolare; un trattamento tardivo o assente pone invece le basi per lo sviluppo di eventi cardiaci³⁷.

Una strategia vincente per combattere o ridurre la cardiotossicità attualmente non può prescindere dalla capacità di individuare i pazienti a maggior rischio di sviluppo di complicanze cardio-vascolari, dalla possibilità di fare diagnosi precliniche per iniziare al più presto terapie di supporto e dalla possibilità di sottoporre tutti i pazienti a un adeguato e, talvolta, prolungato follow-up.

A livello pratico, un punto importante per il medico è adoperarsi per la prevenzione della cardiotoxicità o, almeno, per la sua precoce identificazione, al fine di evitare un irreversibile deterioramento della funzione dell'organo. L'approccio da seguire è attualmente abbastanza ben codificato.

Il calcolo dei fattori di rischio include l'età, il valore totale del colesterolo e il colesterolo HDL, i valori della pressione sistolica, la presenza di diabete e il fumo di sigarette.

Definiti ed eseguiti gli accertamenti iniziali, stabiliti in base alle linee guida, durante il trattamento antitumorale è importante assicurare il controllo dei parametri vitali e dei segni/sintomi di alterazione dell'attività cardiaca.

Per il monitoraggio a distanza degli effetti della terapia, si suggerisce l'attivazione di un sistema di contatti telefonici con l'ausilio di una scheda specifica che consenta di identificare l'insorgenza di sintomatologia caratterizzante le complicanze di natura cardiaca. Gli intervalli per il controllo dell'eventuale insorgenza di segni/sintomi devono essere definiti in base alle evidenze specifiche delle singole molecole e in base alla classificazione del rischio del singolo paziente.

Lo schema di Figura 3 può essere d'aiuto nell'identificazione e stratificazione del rischio.

Sembrirebbe opportuno che in ogni servizio di oncologia si realizzi o, nel caso di realtà oncologiche minori, ci si avvalga della consulenza di un cardiologo per creare un ambulatorio di "cardio-oncologia" articolato secondo le necessità.

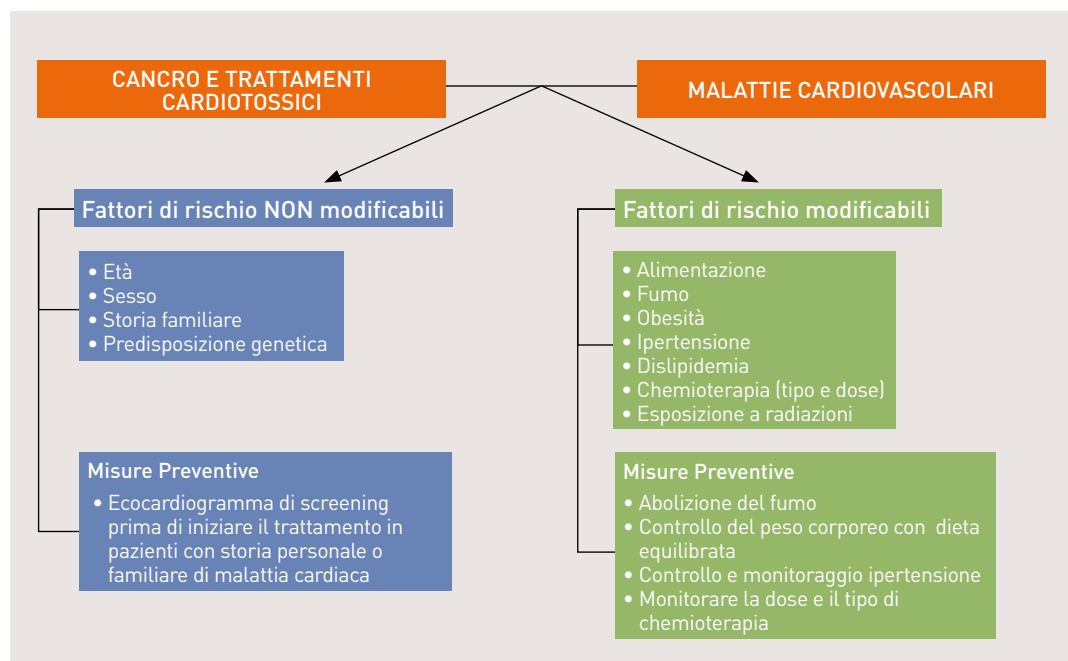


FIGURA 3

L'Ambulatorio di Cardio-oncologia, può offrire servizi come:

1. *Stratificazione del rischio cardiologico* nel paziente che deve essere sottoposto a trattamento antitumorale (paziente che è già stato sottoposto a terapia oncologica, paziente con fattori di rischio cardiovascolare, paziente cardiopatico con indicazione a trattamento antitumorale ma giudicato a rischio cardiologico elevato)
2. *Riconoscimento precoce, monitoraggio e trattamento della tossicità da farmaci antitumorali* (valutazione e monitoraggio cardiologico, diagnosi di disfunzione cardiaca asintomatica, trattamento anti-scompenso)
3. *Strategie di prevenzione della cardiotossicità* da farmaci antitumorali
4. *Controllo e correzione dei fattori di rischio cardiovascolare.*

Gli infermieri, attraverso una maggior consapevolezza, conoscenza e forte spirito di collaborazione, sono partner importanti nella programmazione di un piano assistenziale per pazienti sottoposti a trattamenti oncologici potenzialmente cardiotossici e nel realizzare interventi educazionali che intervengono sui fattori di rischio modificabili, legati allo stile di vita, non trascurando sia la patologia neoplastica di base, sia i fattori di rischio non modificabili.

Principali fattori su cui mirare l'educazione terapeutica sono la dieta equilibrata, il controllo del peso corporeo, l'abolizione del fumo, l'esercizio fisico e la riduzione dell'ansia e dello stress.

Il percorso educazionale inoltre deve:

- Fornire al paziente informazioni circa la patologia utilizzando parole semplici e adeguate al grado di comprensione dello stesso;
- Educare il paziente sulla genesi e sul riconoscimento precoce dei sintomi;
- Insegnare al paziente la corretta modalità di automisurazione dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, peso corporeo, ecc.);
- Far comprendere al paziente l'importanza dell'adesione alla eventuale terapia farmacologica prescritta, istruendo la persona sugli effetti voluti dalla terapia e su quelli indesiderati;
- Far comprendere al paziente l'importanza dell'adesione al regime dietetico prescritto (dieta iposodica e/o ipolipidica, ipocalorica ecc.) (Figura 4);
- Far comprendere al paziente l'importanza di una attività fisica quotidiana e regolare (Figura 5);
- Garantire al paziente la possibilità di un contatto telefonico con il personale sanitario in caso di dubbi e perplessità.

I programmi di prevenzione a gestione infermieristica sono efficaci in un gran numero di contesti. In numerosi studi randomizzati, rispetto alle forme di assistenza convenzionale, i modelli di gestione infermieristica si sono dimostrati efficaci non solo nel migliorare i fattori di rischio, la tolleranza all'esercizio, il controllo glicemico e l'uso appropriato della terapia, ma anche nel ridurre gli eventi cardiovascolari^{38,39}.

Nello studio EuroAction, condotto in pazienti con rischio cardiovascolare medio e/o alto in 8 Paesi europei, è stato valutato un programma

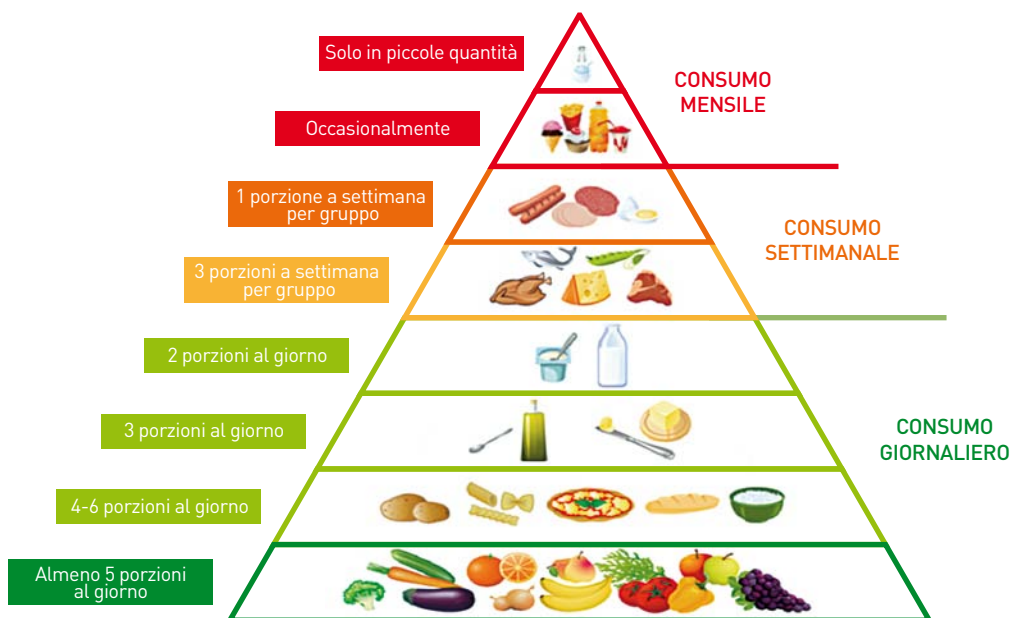


FIGURA 4

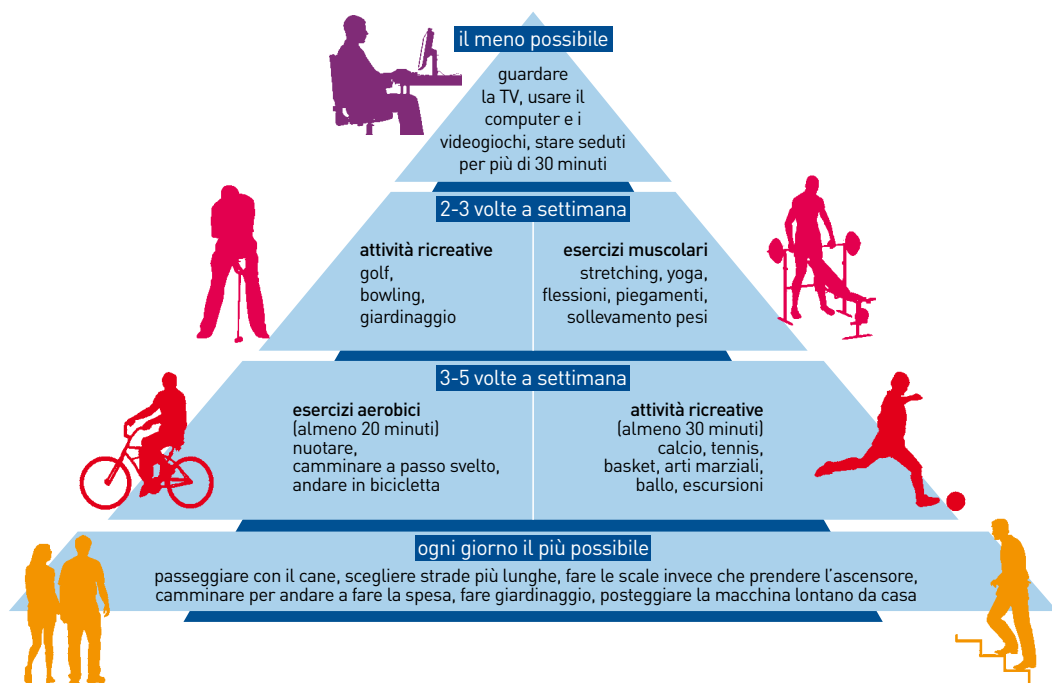


FIGURA 5

di prevenzione multidisciplinare coordinato da infermieri, implementato tanto nella pratica ospedaliera quanto in quella generalista⁴⁰. Nel gruppo intervento rispetto al gruppo assegnato all'assistenza convenzionale, l'approccio incentrato sulla famiglia ha portato all'adozione di uno stile di vita più sano in termini di dieta e attività fisica, nonché a un controllo maggiormente efficace dei fattori di rischio, come nel caso dei valori pressori. Il particolare punto di forza di questo programma è consistito nella sua attuabilità nel contesto ospedaliero così come in quello delle cure primarie, al di fuori quindi di strutture specialistiche, di otto differenti sistemi sanitari europei. I modelli di gestione infermieristica che prevedevano interventi più intensivi e contatti più assidui con il paziente sono quelli che si sono dimostrati associati a migliori esiti⁴¹. Data la diversa intensità, durata e composizione degli interventi analizzati in questi studi, non è possibile stabilire quale sia il "numero" ottimale di contatti o quali siano gli elementi costitutivi più efficaci o costo-efficaci di un intervento per conseguire dei risultati a lungo termine, ma al di là di tali differenze, tuttavia, il successo degli interventi avalla il concetto di fondo che è indispensabile un assiduo contatto con il paziente per indurlo a modificare il suo stile di vita e per migliorarne l'aderenza⁴².

Nella pratica assistenziale, una volta definiti ed eseguiti gli accertamenti iniziali stabiliti in base alle linee guida, durante il trattamento chemioterapico, è importante assicurare il controllo dei parametri vitali e dei segni/sintomi di alterazione dell'attività cardiaca.

Per il monitoraggio a distanza degli effetti della terapia, si suggerisce l'attivazione di un sistema di contatti telefonici con l'ausilio di una scheda specifica che consenta di identificare l'insorgenza di sintomatologia caratterizzante complicanze di natura cardiaca. Gli intervalli per il controllo dell'eventuale insorgenza di segni/sintomi devono essere definiti in base alle evidenze specifiche delle singole molecole, in base alla classificazione del rischio del singolo paziente. Il monitoraggio potrebbe prevedere la valutazione dei parametri tipici dello scompenso cardiaco: dispnea da sforzo e a riposo, dolore sternale/toracico, aumento ponderale, diuresi, edemi declivi, tachicardia, variazione della pressione arteriosa, astenia progressiva.

La scheda rappresenta un modello utilizzabile (Tabella 8).

La cardiotossicità è un importante effetto collaterale dose-limitante di vari agenti antitumorali. Identificare questi effetti collaterali nella fase iniziale può impedire il danno cardiaco irreversibile e morbilità a lungo termine. Anche se la cardiotossicità può presentarsi senza fattori predisponenti, diversi fattori di rischio sono ormai noti e devono essere considerati.

È necessario che gli infermieri garantiscano interventi assistenziali che rispondano a criteri di qualità, sicurezza ed efficacia. La promozione di stili di vita sani è un'importante strategia terapeutica per la sopravvivenza a lungo termine di popolazione di pazienti molto vulnerabili. La collaborazione interdisciplinare in tutte le fasi di malattia è essenziale per il coordinamento e la continuità delle cure e ogni operatore sanitario (oncologi, cardiologi, fisiologi, esperti in scienza della nutrizione, psicologi e

Intervista telefonica da personale infermieristico

 Chiamata telefonica da parte del paziente

 Nome paziente:

Data telefonata:

Ora:

 Nome dell'operatore:

 Terapia in corso:

 Data inizio ciclo:

 Sta assumendo regolarmente i farmaci prescritti?

 Ha avuto problemi particolari nell'assumere le terapie?

 Ha avuto qualche disturbo?

TOSSICITÀ

assente

presente

dal

al

note

 Difficoltà respiratoria

 Dolore sternale/toracico

 Pressione arteriosa (valore)

 Tachicardia (valore)

 Cardiopalmo

 Aritmia

 Parestesie

 Edemi declivi

 Diuresi (valore)

 Peso (valore)

 Astenia progressiva

 Azioni intraprese:

TABELLA 8

infermieri) deve sviluppare e conservare nel tempo strategie assistenziali coordinate per sostenere il processo di cura.

Il successo deriva dal definire, all'interno dell'organizzazione, il team multidisciplinare finalizzato alla gestione dei casi, in cui siano chiari i ruoli e le responsabilità dei singoli componenti, nonché dallo sviluppare e condividere un chiaro piano di lavoro, con obiettivi semplici, misurabili, sostenibili e realizzabili.

Bibliografia

1. Silingardi V, Sternieri R, Dominici M, Frassoldati A. La cardiopatia iatrogena in oncologia. *Cardiol Science* 2007; 5:129-137.
2. Grenon N, Chan J. Managing Toxicities Associated With Colorectal Cancer Chemotherapy and Targeted Therapy: A New Guide for Nurses. *Clinical J Oncol Nursing* 2009; 13:285-296.
3. Chanan-Khan A, Srinivasan S, Czuczman M. Prevention and Management of Cardiotoxicity from Antineoplastic Therapy. *J Support Oncol* 2004; 2:251-264.
4. Turner KS. Alterations in circulation. Cardiovascular Toxicity related to cancer therapy. *Core Curriculum for oncology nursing*. Fourth, Edit, 2005, Pag 371- 375.
5. Hong R, Takeshi I, Kenneth N. Cardio-Oncology/Onco-Cardiology. *Clin Cardiol* 2010; 33: 722-782.
6. Yeh E, Bickford C. Cardiovascular complications of cancer therapy. Incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:2231-2247.
7. Beggs V, Pace C. Radiation therapy and the heart. Cardiac complications of Cancer therapy. *Oncology Nurses Society, 2013 (1th Ed)*, Pag 39-52.
8. Boerma M, Hauer-Jensen M. Preclinical research into basic mechanisms of radiation-induced heart disease. *Cardiol Res Pract.* 2010; 2011.
9. Constine LS, Friedman D, Morris M, et al. Late effects of cancer treatment on normal tissues. *Perez and Brady's Principles and practice of radiation oncology* 2009; [5th ed.], pag 320-355.
10. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE. Radiation associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Ematol* 2003; 45:55-75.
11. Piovaccari G, Carigi S, Grosseto D. La cardiopatia attinica e da chemioterapici. *Atti centro lotta infarto 2014 Dipartimento malattie cardiovascolari, ASL di Rimini.*
12. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac Complications of Thoracic Irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2319-28.
13. Adams MJ, Constine LS, Lipshultz EE. Radiation-induced heart disease: Secondary heart disease – Cardiac responses to environmental stress, eds Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ (Mosby-Elsevier, Philadelphia, PA), ed 3, 2010; pp 1833-2841.
14. Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/ International Society of Hypertension statement management of hypertension. *J Hypert* 2003; 21:1983-1992.
15. Bargava P. VEGF kinase inhibitors. How do they cause hypertension? *Am J Physiology: Regulatory, Integrative, and Comparative Physiology* 2009; 297: R1-R5.
16. Maitland M. 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 Nat Cancer Inst* 2010; 102:596-604.
17. Robinson ES, Khankin EV, Karumanchi SA, Humphreys BD. Hypertension induced by VEGF signaling pathway inhibition: Mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin Nephrol* 2010; 30: 591-601.
18. Maitland M, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Nat Cancer Inst* 2010; 102:596-604.
19. Woods M, Lech T, Fadol A. Hypertension in Patients with cancer. *Cardiac complications of cancer therapy, 2013*; pag 95-107.
20. Lyman GH, Khorana A: Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problem. *J Clin Oncol* 2009; 27:4821-4826.
21. Silingardi M, Morini L, Bisagni G. Venous thromboembolism in different types of cancer: a pilot-study. *Haematol* 2006; 91(S2):36.
22. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer related venous Thromboembolism. *Best Practice Res Clin Ematol* 2009; 22:9-23.
23. Khorana A, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2339-2346.
24. Streiff MB. Anticoagulation in the management of venous thromboembolism in the cancer patients. *J Thromb Thrombol* 2011; 31:282-294.
25. Yeh ET, Lenihan D, Ewer M. Thromboembolism. *Hurst's the heart .2008 New York: McGraw-Hill*; Pag 2060-2062.
26. Kline JA, Runyon MS. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis. In: J.A. Marx, R.S. Hockberger (Eds.) *Rosen's emergency medicine: Concepts and clinical practice (6th ed)*, 2006: pag 1368-1382. Elsevier Mosby.
27. Wells PS, Owen C, Doucette S, et al. Does your patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006; 295:199-207.
28. Carver JR, Shapiro CL, Jacobs L, et al. American Society of Clinical Oncology evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007; 25:3991-4008.
29. Ewer MS, Swain SM, Cardinale D, et al. Cardiac dysfunction after cancer treatment. *Texas Heart Instit J* 2011; 30:248-252.
30. Fadol A. Heart failure in patients with cancer. *Cardiac complications of cancer therapy (1th Ed)*, 2013; pag 159-194.
31. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97:2869-2879.
32. Fadol A. Management of acute decompensated heart failure in patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2006; 10:731-736.
33. Fadol A, Mendoza T, Gning I, et al. Psychometric testing of the MDASI-HF: A symptom assessment instrument for patient with cancer and concurrent heart failure. *J Cardiac Fail* 2008; 14:497-507.
34. Buzzurro S. Cardiovascular Evaluation of patient with cancer prior to chemotherapy and surgery. *Cardiac complications of Cancer therapy. Oncology Nurses Society, 2013 (1th Ed)*, 251-265.

35. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Nat Cancer Inst* 2009; 102:14-25.
36. Silvestro A. Premessa al Nuovo Codice Deontologico dell'Infermiere. *Codice Deontologico dell'infermiere* 2009. Federazione Nazionale Collegi Iplasvi.
37. US Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*. 2nd ed. Washington, DC. US Department of Health & Human Services; 1996.
38. Berra K, Miller NH, Fair JM. Cardiovascular disease prevention and disease management: a critical role for nursing. *J Cardiopulm Rehabil* 2006; 26:197-206.
39. Berra K, Fletcher BJ, Hayman LL, Miller NH. Global cardiovascular disease prevention: a call to action for nursing: the global burden of cardiovascular disease. *J Cardiovascular Nurs* 2011; 26:S1-S2.
40. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1999-2012.
41. Koelwijn-van Loon MS, van der Weijden T, Ronda G et al. Improving lifestyle and risk perception through patient involvement in nurse-led cardiovascular risk management: a cluster randomized controlled trial in primary care. *Prev Med* 2010; 50:35-44.
42. Mancia G, Grassi G. Protection of patients with diabetes, with or without hypertension: implications of ADVANCE for clinical practice. *J Hypertension Suppl* 2009; 27:S19-S23.

Sitografia

[www.farmacovigilanza.org/Rischio cardiovascolare associato ai nuovi farmaci utilizzati per la terapia del cancro](http://www.farmacovigilanza.org/Rischio%20cardiovascolare%20associato%20ai%20nuovi%20farmaci%20utilizzati%20per%20la%20terapia%20del%20cancro)

Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica (versione 2012) Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 151.47.177.252 Tue, 20 Jan 2015,

[www.Informazioneisulfarmaci.it/Imatinib e rischio di insufficienza cardiaca](http://www.Informazioneisulfarmaci.it/Imatinib%20e%20rischio%20di%20insufficienza%20cardiaca)

www.SupportiveOncology.net

Cardio-oncologia: dai modelli organizzativi dell'ambulatorio cardio-oncologico all'espletamento della consulenza cardio-oncologica

Paolo Spallarossa¹, Eleonora Arboscello², Paola Ghione¹, Andrea Bellodi², Matteo Sarocchi¹, Claudio Brunelli¹

Sono sempre più frequenti le occasioni in cui l'oncologo chiede la collaborazione del cardiologo. Per esempio quando deve curare pazienti anziani o con comorbidità o che presentano segni o sintomi di possibile origine cardiovascolare oppure quando deve utilizzare farmaci cardiotossici o potenzialmente tali e vuole sapere se può usare questi farmaci e con quale rischio. Il problema è particolarmente vivo quando è consapevole di poter guarire il paziente o di stabilizzare il cancro come una malattia cronica, quindi vuole evitare che il suo intervento vincente contro il cancro possa causare un problema cardiologico che accorci o rovini la vita del paziente.

In che modo il cardiologo può fornire una collaborazione fattiva? Per rispondere a questa domanda sarà necessario affrontare una serie di quesiti:

- Che differenza c'è tra una visita cardiologica e una cardio-oncologica?
- Come deve svilupparsi il suo rapporto con l'oncologo e quale atteggiamento deve avere col paziente?
- A quali principi deve attenersi per redigere il suo referto?
- Come deve organizzare la sua attività e di quali risorse ha bisogno?

Visita cardiologica nel paziente oncologico o visita cardio-oncologica?

Dobbiamo innanzitutto chiederci se sia più appropriato parlare di visita cardiologica nel paziente oncologico o visita cardio-oncologica.

Cardio-oncologia è un recente neologismo coniato per descrivere una scienza biologica, farmacologica e clinica che si occupa di studiare, prevenire, riconoscere e curare i problemi cardiologici conseguenti al cancro o alle terapie antineoplastiche.

Diversamente dalla cardio-nefrologia che si occupa di quadri sindromici alla cui base ci sono complesse interazioni cardiorenali e che devono essere gestiti da medici con *expertise* sia nefrologica che cardiologica, la cardio-oncologia è una area tematica unicamente e interamente cardiologica che coinvolge cardiologici che non necessitano di specifiche competenze oncologiche. C'è chi sostiene addirittura che la cardio-oncologia in realtà non esista, giacché il solo fatto che i problemi cardiologici nascano in uno specifico ambito, quale quello oncologico, non giustificherebbe di

1.Clinica delle Malattie dell'Apparato Cardiovascolare – IRCCS San Martino IST di Genova

2.Clinica di Medicina Interna 3 – IRCCS San Martino IST di Genova

per sé la nascita di una nuova scienza. Se teniamo presenti le seguenti considerazioni:

1. affrontare problemi cardiologici in presenza di una malattia importante come il cancro è certamente impegnativo;
2. non c'è sufficiente "evidence-based medicine" su cui costruire linee guida di aiuto per il cardiologo;
3. il cardiologo certamente può trovare aiuto attingendo alla letteratura medica che è però variegata e non sempre accessibile o qualificata: ciò comporta dedizione;
4. l'esperienza personale è fondamentale come pure il confronto con altri colleghi: anche questo comporta dedizione;
5. la letteratura e l'esperienza ci hanno insegnato che spesso sintomi, segni, esami di laboratorio o dati strumentali cardiologici che si presentano in ambito oncologico, specialmente se causati da terapie oncologiche, vanno interpretati e gestiti molto diversamente da come sarebbe opportuno fare se questi avvenissero in altri contesti;
6. sono spesso necessarie valutazioni in follow-up o approfondimenti mirati rapidi che necessitano di modelli organizzativi ad hoc, che possono essere implementati solo se si riconosce la specificità della cardio-oncologia;
7. la casistica cardio-oncologica è in rapida e costante crescita sia in termini di pazienti che necessitano di valutazione cardiologica, sia in termini di nuovi farmaci potenzialmente cardiotossici per cui è altamente improbabile un ridimensionamento della cardio-oncologia nei prossimi anni;
8. le scoperte sulla tossicità dei farmaci saranno con buona probabilità di stimolo per la ricerca cardiologica di base e clinica.

Possiamo ritenere che la cardio-oncologia esista, che la visita cardiologica in oncologia debba essere una visita cardio-oncologica, e che la cardio-oncologia sia destinata a espandersi nei prossimi anni.

Il rapporto con l'oncologo

Il rapporto tra cardiologo e oncologo deve muovere sia dal riconoscimento reciproco dell'importanza dell'altrui ruolo sia dalla consapevolezza che possano esistere oggettivi motivi di difficoltà relazionali, legati a percorsi formativi diversi, poca conoscenza dell'altra materia, assenza di collaborazioni pregresse, tendenza all'individualismo; inoltre, vanno considerate le pressioni di natura organizzativa ed economica che spingono verso lo smaltimento veloce dei processi lavorativi e che inducono l'oncologo a percepire gli interventi "esterni" come un intralcio, piuttosto che come un contributo, al miglioramento.

D'altra parte, per non essere d'intralcio, il cardio-oncologo deve tenere presente che il suo compito non è solo quello di prevenire, riconoscere, trattare i problemi cardiologici, ma anche quello di garantire che il paziente possa ricevere la migliore cura antineoplastica possibile.

La relazione con il paziente

La relazione col paziente è un aspetto importante di ogni attività medica che assume in questi casi una rilevanza ancora maggiore. Occorre trasmettere al paziente alcuni messaggi chiari.

Innanzitutto è indispensabile fare capire che il lavoro del cardiologo è strettamente coordinato a quello dell'oncologo; bisogna poi spiegare i motivi delle decisioni cardiologiche delle quali il paziente vede principalmente l'aspetto negativo. Il paziente è facilmente portato a ritenere di avere un problema cardiologico che si aggiunge al cancro, può essere turbato dal fatto di dovere fare un esame in più o assumere altri farmaci, può spaventarsi in caso di sospensione temporanea della terapia oncologica. Senza creare false aspettative, occorre piuttosto evidenziare gli aspetti positivi dell'intervento cardiologico ponendone l'accento sul significato preventivo. Vanno date istruzioni sullo stile di vita, sul comportamento da seguire in caso eventuali sintomi (dolore toracico, affanno, ecc.), variazioni pressorie o segni (edemi, diuresi, ecc). Va da sé che bisognerebbe evitare di fare considerazioni oncologiche anche di fronte a precise domande del paziente che è spesso portato a chiedere un parere sulle terapie oncologiche e sulla prognosi.

Il Referto cardio-oncologico

Le valutazioni sopra riportate devono riflettersi nella sostanza e nella forma nel referto della consulenza cardio-oncologica. La consulenza cardio-oncologica dovrebbe essere concepita come un parere che sia specialistico, informato, motivato e in risposta a un preciso quesito. Vediamo insieme qual è il significato di ognuna di queste parole.

Abbiamo già detto della parola specialistico spiegando quanto sia importante avere una competenza cardio-oncologica e non solo cardiologica.

Informato vuol dire che il cardiologo deve essere portato a conoscenza delle notizie cliniche e strumentali che riguardano il paziente tramite la visione della cartella clinica (di degenza o ambulatoriale, possibilmente accompagnata da alcuni commenti incisivi forniti dall'oncologo), di precedenti eventuali valutazioni cardiologiche, delle terapie in atto o pregresse. Là dove possibile deve essere indicato il perché della richiesta di valutazione, che può spaziare dal desiderio di avere un inquadramento generale del paziente alla sostenibilità di un preciso trattamento oncologico, dall'esecuzione di un controllo preordinato all'interpretazione di un nuovo sintomo o alterazione strumentale.

Tutte le informazioni fornite dall'oncologo andranno integrate con quelle scaturite dal colloquio e dalla visita al paziente. È importante che il cardiologo, nello stilare un referto, anteponga alle proprie valutazioni un breve riassunto dei dati su cui si basano, per consentire all'oncologo di chiederne una rivalutazione in caso di giudizi fondati su dati che considera incompleti oppure incongrui perché mal riportati o interpretati.

È importante poi che il cardiologo non si limiti alla semplice descrizione della situazione che può essere di facile comprensione per se

stesso ma di minore comprensione per l'oncologo, proponendo un parere in grado di orientare le scelte. Il parere dovrà essere chiaro, senza ambiguità e di facile comprensione. Nello stesso tempo dovrà essere ricercata una forma che sia condizionante ma non vincolante le decisioni dell'oncologo a cui, in ultima analisi, spettano le decisioni finali in base alla valutazione del rischio-beneficio.

È utile che il cardio-oncologo illustri i motivi che hanno avuto un peso nel formulare il suo giudizio perché elementi che a lui sembrano importanti possono essere stati sottovalutati dall'oncologo che magari poteva essere preoccupato per situazioni invece di scarsa rilevanza clinica. Questo passaggio può arricchire la consapevolezza cardio-oncologica dell'oncologo così aumentando l'appropriatezza delle richieste.

È infine auspicabile che la consulenza si concluda con una serie di suggerimenti da applicarsi qualora si verificassero gli eventi prevedibili. Ad esempio, nel caso di suggerimenti terapeutici relativi all'innalzamento della pressione arteriosa secondario alla terapia oncologica bisognerebbe fornire (al paziente, all'oncologo e al medico di medicina generale) un programma di potenziamento e depotenziamento della terapia in base al monitoraggio della pressione arteriosa, dei parametri di laboratorio e dei dati clinici; lo stesso discorso vale quando si chiedono esami di approfondimento in cui sarebbe bene indicare, sia pure orientativamente, quali potrebbero essere i passi successivi in base al risultato del test. Questo atteggiamento è di grande importanza sia perché permette di ridurre il numero di rivalutazioni inutili, sia perché facilita il lavoro di programmazione dell'oncologo.

Organizzazione dell'ambulatorio

Pazienti

- Devono afferire all'ambulatorio cardio-oncologico i pazienti con un problema oncologico attivo candidati a trattamenti potenzialmente cardiotossici e/o che abbiano in partenza un possibile aumento del rischio cardiovascolare.
- Anche pazienti ormai in follow-up oncologico, ma precedentemente sottoposti a farmaci in grado di produrre tossicità tardiva possono afferire all'ambulatorio cardio-oncologico; alternativamente possono eseguire altrove gli accertamenti, possibilmente in base ai programmi forniti dall'ambulatorio stesso.
- Probabilmente l'ambulatorio cardio-oncologico non è opportuno per pazienti con la sola anamnesi di problemi oncologici in cui non è evidente un legame tra il vecchio problema oncologico e il corrente problema cardiologico.
- È da valutare se fare afferire all'ambulatorio cardio-oncologico anche pazienti che necessitino di valutazione preoperatoria della chirurgia oncologica. Ogni ambulatorio può scegliere come comportarsi sapendo

però che in questo caso non occorre una particolare *expertise* cardio-oncologica trattandosi di valutazioni tipicamente cardiologiche.

- Nel caso di ambulatori che intendono aprire l'attività anche a favore di reparti di oncologia appartenenti ad altre strutture, sarebbe di fondamentale importanza fare precedere all'inizio della collaborazione una franca discussione relativa non solo agli aspetti organizzativi e alla sostenibilità del progetto, ma anche alle modalità di lavoro e alle sue finalità.
- È naturale che, nelle fasi di avvio dell'attività cardio-oncologica, l'attenzione si focalizzi prevalentemente verso alcuni protocolli ritenuti di maggiore importanza in base alla numerosità dei pazienti e alla gravità dei problemi, come può essere il controllo della funzione ventricolare nei pazienti trattati con antracicline o farmaci anti-HER2. Si ritiene però che sia di vitale importanza che l'ambulatorio si apra da subito a valutare l'intero spettro delle manifestazioni cardiotossiche di tutti i farmaci – vecchi, nuovi e futuri – utilizzati in oncologia ed emato-oncologia. La cardio-oncologia è una disciplina nuova che deve rimanere sempre attentissima alla novità. Se non lo fa, è destinata all'involutione.

Medici

È estremamente importante una formazione cardio-oncologica ed è auspicabile che tutti i cardiologi percepiscano l'importanza della cardio-oncologia e che abbiano alcune conoscenze basilari. Per il funzionamento di un ambulatorio cardio-oncologico che si affianca a reparti di oncologia di medie o grandi dimensioni sono sufficienti uno o due medici che dedichino a questa attività una parte significativa, ma preferibilmente non esclusiva, del loro tempo.

Appropriatezza

Al momento sembra che sia difficile far nascere e sviluppare ambulatori cardio-oncologici perché è opinione diffusa che i cardiologi abbiano altre cose da fare. Nessuno si stupisce se individui diabetici, ipertesi o dislipidemicici facciano visite cardiologiche. La visita cardiologica è prevista in molti casi per valutare il rischio in persone che devono essere sottoposte a chirurgia non cardiaca. Non è raro che vengano richieste visite cardiologiche per persone a cui è stato proposto di assumere inibitori della 5-fosfodiesterasi o che svolgono attività sportiva amatoriale: la visita cardiologica è prevista in numerosi casi di rinnovo della patente. La valutazione cardio-oncologica non riveste un'importanza minore rispetto a molti dei casi sopraelencati e non sono pochi i casi in cui la visita cardio-oncologica deve essere eseguita in tempi rapidi, pena il rallentamento delle cure oncologiche o un intollerabile aumento del rischio. È quindi auspicabile che le società scientifiche oncologiche, ematologiche e cardiologiche sviluppino dei documenti congiunti a sostegno dell'importanza della cardio-oncologia.

Visibilità

È importante che l'attività cardio-oncologica specifica sia ben distinguibile come tale sia dai pazienti che da tutti gli operatori sanitari che ne fanno

ricorso. Deve essere possibile “quantificare” l’attività cardio-oncologica svolta e sottoporla a verifiche di qualità. Un ambulatorio cardio-oncologico che dissemina la sua attività in mezzo ad altre prestazioni cardiologiche e la svolge in misura anonima ha minori possibilità di crescere e migliorarsi rispetto a un ambulatorio più visibile che concentra la sua attività in alcune giornate, anche se non ha spazi fisici dedicati, e ha modalità indipendenti di prenotazione delle visite e delle valutazioni strumentali, ecocardiografiche in particolare, distinte da quelle cardiologiche. Cose apparentemente banali come l’utilizzo di carta intestata “identificativa”, l’avere ambienti ben individuabili da opportuna segnaletica, il disporre di un numero telefonico dedicato, possono contribuire a dare solidità all’attività intrapresa.

Cartella cardio-oncologica

L’utilizzo dei comuni supporti informatici permette facilmente di collegare tra loro le varie prestazioni eseguite in modo da creare una cartella che serva sia come sinossi dei dati salienti sia come diario medico. La cartella cardio-oncologica è uno strumento indispensabile per lo svolgimento dell’attività cardio-oncologica.

Dotazioni

È necessario che l’ambulatorio cardio-oncologico abbia sempre in pronta disponibilità sia un elettrocardiografo che un ecocardiografo. Non tutti i pazienti devono sottoporsi sempre a visita, ECG, ecocardiogramma. Per ottimizzare le risorse e gestire al meglio l’agenda è opportuno “istruire” prima l’oncologo e quindi invitarlo a richiedere di volta in volta la visita oppure l’ecocardiogramma o entrambi in base ai suggerimenti generali che gli sono stati forniti. In linea di massima è opportuno svolgere le prestazioni richieste, ma in base al giudizio clinico si può pensare di omettere una prestazione ridondante o al contrario eseguire una valutazione completa se si pensa che il solo ecocardiogramma o la sola visita siano insufficienti.

Negli ultimi anni si è sviluppata una tecnica ecocardiografica (definita speckle tracking echocardiography o STE) che tra le varie e possibili applicazioni ha anche quella di identificare, in fase molto precoce, lo sviluppo della disfunzione ventricolare sinistra da farmaci antineoplastici. Al momento non ci sono elementi certi per dire che essa rappresenti il golden standard diagnostico. È tuttavia consigliabile che in una fase di progettazione di ambulatorio oncologico ciascun centro si interroghi sull’opportunità di avere questa metodica in dotazione e, cosa più importante, di avere ecocardiografisti intenzionati a sviluppare questa tecnica.

Consultazione a distanza

Può essere effettuata telefonicamente o via mail. Si tratta di una attività fondamentale dell’ambulatorio cardio-oncologico che deve essere prevista, strutturata e pubblicizzata. Se affiancata dalla consulenza tradizionale, permette di ottimizzare le risorse e di migliorare la qualità del servizio.

Lo svantaggio di non poter visitare o ri-visitare il paziente è superato dai vantaggi che derivano da poter dialogare coi colleghi che possono

essere l'oncologo, il medico di medicina generale e il cardiologo curante.

Il rapporto con il medico di medicina generale è sempre utile ma diviene fondamentale nei casi in cui il problema è il controllo della pressione arteriosa.

Per i pazienti cardiopatici che sono già seguiti da altri cardiologi, è bene che venga mantenuto il rapporto con il curante, al quale vanno chieste notizie sulla storia del paziente e a cui devono essere fornite le spiegazioni salienti inerenti i problemi cardiaci che possono derivare dal tumore o dalle cure antineoplastiche. È però auspicabile che, per lo meno in corso di trattamento oncologico, la gestione cardiologica sia in carico al cardio-oncologo che, oltre ad avere una maggiore competenza, può garantire una maggiore presenza.

Reparto di cardiologia

L'ambulatorio di cardio-oncologia deve appoggiarsi al reparto di cardiologia per l'esecuzione di test provocativi, ECG di Holter, tilt test, ecocardiogrammi transesofagei, cardioversioni, studi elettrofisiologici e pacemaker, coronarografie e angioplastiche o per ricoveri in reparto.

Nel paziente oncologico con malattia avanzata o in scadenti condizioni generali si cerca spesso di optare a favore di un approccio cardiologico conservativo.

Al contrario si possono verificare situazioni cui la presenza di un problema oncologico induce il cardio-oncologo a richiedere procedure o esami di secondo livello che in realtà non sarebbero indispensabili per la sola situazione cardiologica. Il cardio-oncologo può ritenere infatti che il paziente possa giovarsi del risultato di test provocativi o invasivi per giungere rapidamente a una diagnosi "di certezza" prima di iniziare trattamenti antineoplastici potenzialmente cardiotossici, prevenendone il rischio di interruzione.

Appendice: esempi di modelli di richiesta e di relazione

Modello di richiesta	<i>Data richiesta:</i>
PAZIENTE	MEDICO DI RIFERIMENTO
Cognome e nome: Nato il: Recapito del paziente: telefono – mail	Dott: Recapito del medico: telefono – mail Reparto: U.O. – direttore responsabile

urgente NO SI eseguire preferibilmente nel periodo

Precedenti cardiologici noti NO SI

Il paziente assume terapia cardiologica NO SI

È stato spiegato al paziente che in occasione della visita cardiologica dovrà portare **l'elenco di tutti i farmaci che assume e tutta la documentazione cardiologica di cui è in possesso** anche se molto datata (ad esempio: visite inclusi **tracciati di elettrocardiogrammi, ecografie del cuore, ECG-holter, prove da sforzo, scintigrafie del cuore, o coronarografie**, se disponibile anche **il CD, lettere di dimissione** dopo ricoveri o interventi cardiologici, **tesserino del pace-maker**)

Motivo della richiesta

1) nuovi trattamenti antineoplastici

2) controllo programmato

3) elementi clinici che necessitano inquadramento cardiologico

Sintomi o segni

Alterazioni strumentali

confermare/escludere la seguente ipotesii

NOTA: il medico inviante ritiene improbabile possibile che sintomi, segni e alterazioni strumentali elencati possano dipendere da causa oncologica o extracardiologica?

4) Altro motivo/problema

Malattia oncologica primaria e problemi associati:

.....

Terapia oncologica attuale

non ancora definita da iniziare in corso terminata da

Farmaci

Eventuali considerazioni

Procedure diagnostiche o terapeutiche previste:

Radioterapia su campo cardiaco attuale pregressa

Trattamenti antineoplastici precedenti

Comorbidità CKD BPCO diabete epatopatia anemia

Altro

.....

Modello di relazione	<i>Data visita:</i>
PAZIENTE	MEDICO DI RIFERIMENTO
Cognome e nome: Nato il: Recapito del paziente: telefono – mail	Dott: Recapito del medico: telefono – mail Reparto: U.O. – direttore responsabile

Notizie oncologiche

fornite dal medico inviante colloquio con il paziente da documentazione

Malattia oncologica primaria e problemi associati

.....

Terapia oncologica attuale

.....

Trattamenti antineoplastici precedenti

.....

Comorbilità

.....

Motivo della richiesta

1) nuovi trattamenti antineoplastici

2) controllo programmato

3) elementi clinici che necessitano inquadramento cardiologico

4) altro motivo/problema

Raccolta anamnestica cardiovascolare

Diabete fumo ipertensione dislipidemia familiarità

Terapia in atto:

.....

Anamnesi patologica

.....

Sintomatologia o problemi attuali riferiti dal paziente

.....

Obiettività cardiopolmonare

.....

edemi polsi periferici

altro.....

ECG

Ecocardiogramma (data / /) (vedi referto dettagliato) **ha evidenziato questi elementi essenziali:**

.....

Conclusioni

1) non vi sono problemi cardiologici

2) si possono formulare le seguenti diagnosi

.....

.....

3) giudizio sulla rilevanza clinica del problema cardiologico [lieve/moderata/importante] e sul suo andamento [stabile /di recente insorgenza/ingravescente]

.....

.....

Consigli cardiologici

terapia

.....

esami

.....

Prossimo controllo suggerito

Commento

Il tumore o la terapia antitumorale possono aver causato/accentuato i problemi cardiaci?

.....

Che peso dovrebbe essere dato ai problemi cardiologici nelle scelte oncologiche? Quali proposte fare al riguardo?

.....

.....

CARDIO-ONCOLOGIA

2015

La cardio-oncologia, disciplina finalizzata alla diagnosi, alla prevenzione e 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 (persone vive dopo una diagnosi di tumore), pari a circa 3 milioni stimati per il 2015, con un incremento del 17% rispetto al 2010.

Il gruppo multidisciplinare di cardio-oncologia, al quale afferiscono le associazioni scientifiche di oncologia e di cardiologia, ha ritenuto pertanto necessario continuare la sua attività e studiare in questo secondo volume altri argomenti rispetto a quelli affrontati nella precedente edizione "Cardio-oncologia 2011-2013". Sono quindi state prese in esame alcune problematiche, ad esempio i rapporti tra radioterapia e cuore e la cardiotossicità dell'ormonoterapia e dei farmaci antiemetici. Di particolare interesse sono inoltre la consulenza cardio-oncologica e l'organizzazione dell'ambulatorio di cardio-oncologia.

Con questo secondo 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 ogni anno emergono in questo ambito, legate anche all'aumento della sopravvivenza dei pazienti oncologici.