

# 2016 ESC consensus statement sulla tossicità cardiovascolare nei pazienti oncologici: un punto fermo in una materia complessa

---

*Sebastiano Cicco, Michela Talia, Antonio Giuliano*

GIS Puglia e Basilicata

## 1 INTRODUZIONE E DEFINIZIONE

---

La tossicità indotta da terapia rappresenta una delle più comuni e rilevanti problematiche nella gestione terapeutica del paziente oncologico. Sebbene l'introduzione di agenti antineoplastici di nuova generazione, quali anticorpi monoclonali ed inibitori delle tirosinchinasi (TKI – *tyrosinekinaseinhibitors*), abbia notevolmente diminuito l'incidenza e la gravità di eventi avversi,<sup>[1]</sup> le complicanze cardiovascolari continuano a costituire causa di morbidità e mortalità talora più elevata rispetto alla recidiva tumorale.<sup>[2]</sup>

Se ciò sia dovuto ad un effetto tossico diretto del chemioterapico sul cuore e sull'apparato vascolare o ad una accelerata progressione di fattori di rischio e comorbidità preesistenti, rimane ad oggi ancora non completamente chiarito.<sup>[3]</sup>

Il CardiacReview& Evaluation Committee, istituito durante i trial clinici relativi al trastuzumab, definisce clinicamente la cardiotossicità mediante una o più delle seguenti alterazioni della frazione d'eiezione ventricolare sinistra (LVEF - *leftventricular ejection fraction*): 1) riduzione della LVEF, globale o di maggior gravità a livello del setto interventricolare 2) riduzione della LVEF al di sotto del 55%, o del valore baseline: a) almeno del 5% in presenza di segni/sintomi di scompenso cardiaco oppure b)  $\geq 10\%$  in assenza di segni/sintomi di scompenso cardiaco 3) scompenso cardiaco sintomatico 4) segni associati a scompenso cardiaco come ritmo di galoppo S3, tachicardia o entrambi.<sup>[4]</sup>

L'introduzione di nuovi farmaci ed i dati ottenuti da studi di follow-up a lungo termine, hanno evidenziato i limiti di questa definizione, che non tiene conto di importanti effetti avversi quali turbe del ritmo, sindromi coronariche acute, ipertensione arteriosa e valvulopatie, oltre all'importante contributo della terapia radiante nell'insorgenza di tali complicanze.(tabella 1)

Questo ampliamento delle tossicità porta oggi ad una più ampia definizione di tossicità cardiovascolare da farmaci antineoplastici. L'European Society of Cardiology (ESC) ha prodotto un consensus statement nel 2016 col fine di puntualizzare la problematica che appare ampia e complessa<sup>[5]</sup>.

Tale documento, a nostro avviso, ha specificato i principali farmaci cardiotossici, le prospettive a cui vanno incontro i pazienti quando vengono trattati con tali farmaci e le modalità con cui eseguire il follow-up, puntualizzando e ampliando i suggerimenti sul tema da parte di esperti in ecocardiografia<sup>[6]</sup> e oncologia<sup>[7]</sup>.

## 2 I FARMACI

---

La classificazione delle forme di cardiotossicità maggiormente utilizzata è quella proposta da Ewer e coll.,utilizzando la disfunzione ventricolare sinistra quale evento cardine nell'eziopatogenesi delle

complicanze cardiovascolari in corso di terapia oncologica; tale modello prevede due categorie, caratterizzate dalla reversibilità delle alterazioni strutturali e della probabilità di progressione verso lo scompenso cardiaco cronico.<sup>[8]</sup>

- La cardiotossicità di tipo I, comunemente riscontrata durante la somministrazione di antracicline, è caratterizzata da irreversibilità e danno dose-dipendente, cumulativo, dovuto alla formazione di ROS ed alterazione strutturale della cellula miocardica fino all'attivazione dei meccanismi apoptotici, con elevata probabilità di progressione verso lo scompenso cardiaco cronico.
- La cardiotossicità di tipo II, più comunemente legata alla somministrazione di trastuzumab, si caratterizza per reversibilità pressochè completa del danno alla sospensione della terapia ed assenza di correlazione con la dose somministrata, con ridotta probabilità di progressione verso lo scompenso cardiaco cronico; i meccanismi eziopatogenetici principalmente coinvolti sono legati all'alterazione del pathway HER2, in assenza di alterazioni strutturali.<sup>[3]</sup>

Questo dualismo, peraltro eccessivamente legato ad un numero limitato di farmaci, è in seguito risultato essere superato: una corretta e tempestiva terapia dello scompenso parrebbe essere in grado di apportare un miglioramento seppur parziale della funzione ventricolare in pazienti trattati con antracicline mentre recenti studi hanno dimostrato come anche in coloro trattati con trastuzumab possa comparire fibrosi e danno irreversibile.<sup>[9-11]</sup>

Mentre il ruolo dei farmaci antineoplastici nell'insorgenza dello scompenso cardiaco è ormai acclarato, appare altrettanto evidente come vi possano essere danni biocellulari che condizionino l'insorgenza di altre patologie cardiovascolari. Si rimanda alle linee guida ESC per una trattazione più approfondita. Tuttavia agli autori preme evidenziare come anomalie del miocardio di conduzione con relativa insorgenza di aritmie, il l'insorgenza di patologia coronarica o valvolare anche dopo trattamento radiante, il danno vascolare non cardiaco (ictus) o periferico (ipertensione arteriosa, tromboembolismo), siano a tutt'oggi di comune riscontro nella pratica quando il clinico non oncologo si avvicina alla cura di pazienti in corso di chemioterapia<sup>[5]</sup>. È pertanto di fondamentale importanza la valutazione globale del paziente.

Nell'epoca attuale infatti, la complessità e la mole delle conoscenze acquisite, impongono sempre più il trattamento multidisciplinare, riportando in auge il confronto schietto tra clinici di diversa estrazione che, a letto dell'ammalato, siano in grado di produrre un orientamento diagnostico-terapeutico adeguato nei tempi e nei modi.

### **3 LA VALUTAZIONE CLINICA DELLA CARDIOTOSSICITÀ**

---

La valutazione del paziente necessita un'accurata valutazione anamnestica con particolare attenzione al tipo di tumore e al regime chemioterapico utilizzato. Così come differenti regimi terapeutici inducono patologie cardiovascolari con incidenza differente (tabella 2), allo stesso modo differenti tipi di tumori presentano un differente rischio di tromboembolismo (tabella 3). L'anamnesi inoltre permette di identificare fattori di rischio legati al paziente, nonché comorbidità, (tabella 4) che possono influenzare l'insorgenza di una cardiotossicità precoce limitando anche il range terapeutico utilizzabile.

Di fondamentale importanza rimane inoltre la valutazione clinica mediante esame obiettivo cardiovascolare. Esso non necessita di competenze specialistiche ma deve essere effettuato accuratamente prima di ciascun ciclo terapeutico o in caso di comparsa di sintomatologia mai precedentemente descritta dal paziente.

In tutti i pazienti la valutazione strumentale rimane imprescindibile e necessita dell'esecuzione a cadenza programmata di elettro e ecocardiogramma, al fine di indentificare precocemente i possibili danni (tabella 2). L'elettrocardiogramma deve essere effettuato a 12 derivazioni standard.

Tra le diverse patologie che possono insorgere quale cardiotoxicità, le alterazioni del ritmo (specie qualora siano asintomatiche) e l'insorgenza di alterazioni riferibili a ischemia sono le principali condizioni su cui porre maggiore attenzione. In entrambi i casi il trattamento deve essere effettuato in base alle linee guida delle patologie cardiovascolari, personalizzando le terapie a seconda del paziente che stiamo trattando<sup>[5]</sup>. È di fondamentale importanza anche la valutazione dell'intervallo QT e QTc calcolato con le formule di Bazett o Fridericia, in quanto si impone l'interruzione della terapia in caso di insorgenza di QTc>500 ms<sup>[5;12]</sup>.

L'ecocardiogramma standard, pur eseguito con la valutazione della velocità di accorciamento miocardica (TDI), non risulta più sufficiente nel dare risposte efficaci a pazienti complessi quali quelli oncologici. Infatti, mentre è di comune riscontro la disfunzione diastolica anche in pazienti oncologici non trattati, alterazioni della cinesi parietale tale che comportare un'alterazione della funzione sistolica compaiono spesso in stadi di tossicità che non possono più essere revertiti anche con terapie efficaci<sup>[5;6]</sup>. Il gold standard attuale di valutazione ecocardiografica è la valutazione della funzione parietale totale come Global Longitudinal Strain (GLS). È ormai acclarato che alterazioni precoci di GLS compaiono in corso di cardiotoxicità anche lieve, anche quando non vi sono alterazioni sistoliche evidenti, essendo il GLS uno strumento sensibile nella valutazione dei pazienti oncologici. La valutazione ecocardiografica permette inoltre la valutazione delle valvole nonché della cinesi segmentaria miocardica<sup>[5;6]</sup>.

L'utilizzo di marker sierici quali l'NT-proBNP e la troponina è di grande aiuto nelle valutazioni oncocardologiche. Incrementi di tali valori nel corso della terapia permettono di identificare quadri di tossicità in particolare da chemioterapici. La combinazione di tali parametri biochimici con il GLS mostra una elevata sensibilità dando al clinico fondamentali informazioni sulla progressione del danno.

Nel sospetto di patologia tromboembolica (TE) non vi sono markers specifici. La pratica spesso vede l'utilizzo della determinazione dei D-dimeri. Tale parametro ha valore solo nell'escludere un fenomeno tromboembolico qualora sia negativo. Tuttavia esso è estremamente sensibile e pertanto vi è riscontro di un aspecifico incremento in numerose condizioni (flogosi e tumori in primis) pertanto l'utilizzo nei pazienti oncologici rimane ancora controverso<sup>[13]</sup>. Nel sospetto di TE rimane imprescindibile la valutazione ecografica con analisi compressiva esterna (CUS) e doppler, nonché l'esecuzione di angio-TC per la valutazione polmonare o nei casi dubbi di TE.

Qualora venga accertato un danno cardiovascolare, esami di secondo livello quali la RM cardiaca, l'angio-TC, l'ECG 24 ore sec. Holter, la valutazione con metodiche di medicina nucleare, sono di fondamentale importanza per la definizione del danno<sup>[5]</sup>.

## 4 TABULARIA

### ***Complicanze cardiovascolari durante terapia oncologica***

- Disfunzione miocardica e scompenso cardiaco
- Sindromi coronariche acute
- Valvulopatie, allungamento del QT, aritmie
- Ipertensione arteriosa
- Malattia tromboembolica
- Vasculopatie periferiche ed ictus
- Ipertensione polmonare
- Malattie del pericardio.

**Tabella 1:** classificazione ESC delle manifestazioni cliniche di tossicità cardiovascolare

Classe	Farmaco	Utilizzo	Tossicità
Antracicline	Doxorubicina Daunorubicina Idarubicina Epirubicina	Neoplasie della mammella, carcinoma polmonare a piccole cellule, sarcomi, linfomi, leucemie, neoplasie endometriali, tumore di Wilms, neuroblastoma	Disfunzione ventricolare, scompenso cardiaco
Anticorpi3 monoclonali	Trastuzumab Pertuzumab	Neoplasie mammarie e gastriche HER2-positive	Disfunzione ventricolare, scompenso cardiaco
Inibitori delle tirosin-kinasi	Bevacizumab Sorafenib Sunitinib Epirubicina Everolimus Cediranib	Neoplasie del colon, del rene del polmone e della mammella	Ipertensione arteriosa, eventi tromboembolici
Antimetaboliti	5-fluorouracile Capecitabina	Tumori del gastroenterico	Sindromi coronariche acute
Inibitori del proteasoma	Bortezomib Carfilzomib	Mieloma multiplo, amiloidosi, alcuni linfomi	Disfunzione ventricolare, scompenso cardiaco
Agenti differenzianti	Triossido di arsenico	Leucemia acuta promielocitica	Allungamento del QT, aritmie
Inibitori dei microtubuli	Eribulinamesilato	Neoplasie mammarie metastatiche	Allungamento del QT, aritmie
Taxani	Paclitaxel	Carcinoma polmonare non a piccole cellule, neoplasie ovariche, neoplasie mammarie ed esofagee, adenocarcinoma gastrico, neoplasie della testa e del collo	Ipotensione, aritmie
Antagonisti del GnRH	Degarelix	Adenocarcinoma prostatico	Allungamento del QT, aritmie

**Tabella 2:** reazioni cardiovascolari avverse delle principali classi di farmaci

Sitotumorale	Rischio di TE iniziale (95% CI)	Rischio di TE ricorrente (95% CI)
<b>Tutti I tipi di tumore</b>	IRR, 3.96 (3.68-4.27)	
<b>Pancreas</b>	IRR, 15.56 (10.50-23.06)	
<b>Ematologici</b>	IRR, 12.65 (10.04-15.94)	HR, 3.49 (1.59-7.68)

<b>Cercello</b>	IRR, 10.40 (5.98-18.08)	HR, 4.57 (2.07-10.09)
<b>Polmone</b>	IRR, 7.27 (5.93-8.91)	HR, 6.9 (3.0-15.9)
<b>Colorettale</b>	IRR, 3.93 (3.28-4.71)	HR, 5.1 (2.3-11.3)
<b>Epatobiliare</b>		HR, 2.9 (1.2-7.0)
<b>Prostata</b>	IRR, 3.25 (2.56-4.13)	
<b>Mammella</b>	IRR, 2.87 (2.30-3.58)	
<b>Ovaio</b>		HR, 3.22 (1.57-6.59)
<b>Genitourinario</b>		HR, 3.7 (1.7-8.0)

**Tabella 3:** rischio di tromboembolia (TE) iniziale e ricorrente nei pazienti oncologici in base al sito tumorale (modificato da Streiff 2016 [13])

<b>Comorbidità cardiovascolari</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scompenso cardiaco (indipendentemente dalla frazione di eiezione)</li> <li>• Disfunzione ventricolare sinistra asintomatica</li> <li>• Storia di patologia coronarica</li> <li>• Valvulopatie di grado moderato o severo, con ipertrofia o disfunzione ventricolare sinistra</li> <li>• Cardiopatia ipertensiva con ipertrofia ventricolare sinistra</li> <li>• Cardiomiopatia ipertrofica</li> <li>• Cardiomiopatia dilatativa</li> <li>• Cardiomiopatia restrittiva</li> <li>• Interessamento cardiaco in corso di sarcoidosi</li> <li>• Aritmie emodinamicamente significative</li> <li>• Aterosclerosi</li> <li>• Storia di tromboembolismo/trombofilia</li> <li>• Precedente esposizione ad antracicline e/o terapia radiante</li> </ul>
<b>Comorbidità non cardiologiche</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infezioni</li> <li>• Insufficienza renale cronica</li> <li>• Patologie polmonari</li> <li>• Obesità</li> <li>• Performance status</li> </ul>
<b>Abitudini voluttuarie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potus</li> <li>• Fumo</li> <li>• Uso di droghe</li> <li>• Scarsa attività fisica</li> </ul>

**Tabella 4:** fattori di rischio comuni per la comparsa di cardiotossicità (modificato da ESC 2016 [5])

## 5 BIBLIOGRAFIA

---

1. Krause DS, Van Etten RA: Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005, 353:172–187
2. Senkus, E., &Jassem, J. (2011). Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews*, 37(4), 300–11.
3. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J ClinOncol*. 2005;23:2900–2
4. Vejpongsa, P., &Yeh, E. T. H. (2014). Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: Challenges and opportunities. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(9), 938–945.
5. Zamorano, J. L. *et al*. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J*.**37**, 2768–2801 (2016).
6. Plana, J. C. *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. Cardiovasc. Imaging***15**, 1063–1093 (2014).
7. Bovelli, D., Plataniotis, G. &Roila, F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO clinical practice guidelines. *Ann. Oncol*.**21**, 277–282 (2010).
8. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, Lenihan DJ. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J ClinOncol* 2005;23:7820-7826
9. Wells QS, Lenihan DJ. Reversibility of left ventricular dysfunction resulting from chemotherapy: can this be reversed? *ProgCardiovascDis*. 2010;53:140–8
10. Villarraga HR, Herrmann J, Nkomo VT. Cardio-oncology: role of echocardiography. *ProgCardiovascDis*. 2014;57:10–8
11. Cheng, H., & Force, T. (2010). Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *CirculationResearch*, 106, 21–34
12. Priori, S. G. *et al*. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J*.**36**, 2793–2867 (2015).
13. Carmona-Bayonas, A. *et al*.Key points to optimizing management and research on cancer-associated thrombosis. *Clin. Transl. Oncol*. (2017). doi:10.1007/s12094-017-1692-4
14. Streiff, M. B. Thrombosis in the setting of cancer. *ASH Educ. Progr. B*.**2016**, 196–205 (2016).