- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.93.210 Fri, 26 Apr 2024, 05:46:00

Complicanze cardiovascolari nelle terapie del carcinoma mammario

Stefano Tamberi
Direttore UO Oncologia
Faenza (Ravenna)

Introduzione

La tossicità cardiaca è una delle più importanti sequele legate ai trattamenti antineoplastici. In particolare l'utilizzo, ormai da anni, di farmaci chemioterapici e biologici gravati da tale tossicità nel trattamento adiuvante, e della fase avanzata del carcinoma della mammella, ha reso disponibili all'oncologo dati sull'incidenza di eventi avversi cardiovascolari acuti, sub acuti e tardivi e sulle modalità di monitoraggio delle pazienti. Accanto alla propria tossicità cardiaca (scompenso cardiaco e riduzione della frazione di eiezione ventricolare) vi sono effetti tossici vascolari (tromboembolico arterioso e venoso, ipertensione) dei farmaci antiangiogenetici che hanno reso necessario un aggiornamento clinico sull'adeguata gestione di tali effetti collaterali.

Nel trattamento del carcinoma mammario sono ormai da anni in uso farmaci associati a tale problematica: antracicline, trastuzumab e più recentemente lapatinib e bevacizumab. Di questi farmaci si conoscono meccanismi patogenetici di tale tossicità, ma l'avvento di nuove combinazioni farmacologiche e nuovi farmaci pone all'oncologo lo stimolo per una costante attenzione al problema.

Antracicline

La tossicità cardiaca delle antracicline può essere acuta, sub acuta e cronica.

La tossicità *acuta* si manifesta durante o subito dopo l'infusione del farmaco con aritmie (tachicardia sopraventricolare) che porta in alcuni casi a scompenso cardiaco, sindrome pericardite-miocardite e alterazioni dell'ecg (prolungamento QT, alterazioni tratto St-T). La tossicità acuta è reversibile e dose-dipendente.

La tossicità *sub acuta* subentra dopo alcune settimane con miocarditi, alterazioni della funzione diastolica con una mortalità del 60%. Tale tossicità acuta e subacuta è rara (1-4%).

Clinicamente rilevante è la tossicità cardiaca *cronica* con un progressivo decadimento della funzione ventricolare fino allo scompenso cardiaco. È ben noto come il principale fattore di rischio sia la dose cumulativa. Infatti, per esempio, il rischio di scompenso cardiaco per la doxorubicina è dello 0,14-5% per ≤ 400 mg/mq, del 7-26% per 550 mg/mq e del 18-48% per 700 mg/mq.

Alla dose si aggiungono come fattori di rischio l'età avanzata, il sesso femminile e la combinazione con ciclofosfamide, taxani, trastuzumab, pregressa radioterapia mediastinica, comorbilità cardiovascolari. Seppure nella maggioranza dei casi la tossicità tardiva si manifesta entro il primo anno dal termine della chemioterapia, le manifestazioni cliniche possono avvenire anche dopo 10-20 anni. Questo suggerisce nelle donne trattate in adiuvante un monitoraggio ecocardiografico anche a distanza di tempo più prolungato.

La conoscenza ormai storica di questi dati e l'utilizzo di analoghi meno cardiotossici hanno reso la tossicità cardiaca, intesa come scompenso cardiaco, un evento sempre meno frequente. Tuttavia le alterazioni funzionali asintomatiche evidenziabili nel follow-up variano dal 50 all'85%, anche ad oggi non ne è chiaro il risvolto clinico.

Inoltre l'utilizzo del dexrazoxane, farmaco cardio-protettore, può essere una opzione in casi molto selezionati. Come suggerito dalle linee guida ASCO è eventualmente consigliabile l'uso del dexrazoxane in pazienti con dose cumulative di doxorubicina ≥ 300 mg/mq e in cui il riutilizzo sia clinicamente rilevante[1,2].

Trastuzumab

Circa il 20-25% dei carcinomi della mammella esprime una over expression di HER2. Da oltre dieci anni (approvazione FDA nel 1998) il trastuzumab è registrato per il trattamento delle donne con carcinoma mammario avanzato con HER2 positivo e successivamente nel trattamento adiuvante. Nei primi studi in associazione con antracicline l'incidenza di grave scompenso cardiaco (NYHA grado III e IV) fu del 16%. In monoterapia o in associazione ai taxani la stessa grave tossicità cardiaca si riduceva al 2%. Sulla base di queste iniziali osservazioni sono stati approfonditi i meccanismi patogenetici, le caratteristiche cliniche e il monitoraggio strumentale dei pazienti.

Il meccanismo patogenetico sembra essere correlato ad un blocco del segnale di HER2 nel miocita con un blocco della via di protezione della cellula miocardica. La funzione di HER2 è necessaria nella embriogenesi cardiaca, nel riparare il danno ossidativo delle antracicline e influenza l'omeostasi del calcio nella cellula miocardica. Inoltre l'inibizione di HER2 si associa a un aumento dell'espressione delle proteine pro apoptotiche di bcl-2 e riduzione di bcl-xL con funzione anti apoptotica. Queste alterazioni dell'equilibrio delle proteine di bcl (BAX) determinano un'alterazione della funzione mitocondriale. Con il ripristino di fisiologici livelli di bcl tale fenomeno scompare dando ragione della reversibilità

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.93.210 Fri, 26 Apr 2024, 05:46:00

della tossicità cardiaca di trastuzumab e dell'assenza di alterazioni morfologiche del miocita cardiaco[1].

Una recente metanalisi pubblicata nel 2011[3] ha ulteriormente analizzato la tossicità del trastuzumab nelle pazienti con carcinoma mammario trattate in fase avanzata e adiuvante. In questo ultimo setting erano già state pubblicate tre metanalisi e fornite agli oncologi linee guida per il monitoraggio e trattamento di tale problematica (Cardiac Guidelines Consensus Committee).

Nella metanalisi di Chen et al.[3] su un totale 11.882 pazienti trattate con trastuzumab in 10 studi randomizzati l'incidenza di riduzione della funzione ventricolare era pari al 7,5% (IC 95% 4,2-13,1) e di scompenso cardiaco dell'1,9% (IC 95%1 1,0-3,8) con un incremento del rischio di riduzione di LEVF (RR 2,13 95% IC 1,31-3,49 p=0,0003). L'incremento del rischio di scompenso cardiaco (RR 4,19 95% IC 2,73-6,42 p<0,00001) era significativo nelle pazienti trattate in adiuvante come pure in fase avanzata. Inoltre l'aumento del rischio era significativo nelle pazienti trattate con antracicline rispetto a quelle non trattate. Questa ulteriore metanalisi conferma la necessità, specialmente nella terapia adiuvante di una particolare attenzione al rapporto costo beneficio del trattamento.

Tali dati che ci forniscono la dimensione globale del problema richiedono alcune precisazioni.

Nello studio HERA, l'incidenza della cardiotossicità di chemioterapia adiuvante e trastuzumab sequenziale, che risulta essere inferiore agli altri studi (2% versus 0,2 % pazienti non trattate), è verosimilmente legata al tempo intercorso tra l'esposizione all'antraciclina (3 mesi vs poche settimane) e la terapia con trastuzumab. Nonostante questo il 4,3% delle pazienti ha interrotto il trattamento per problemi cardiaci. Pertanto la sequenza o la concomitanza del trastuzumab alla chemioterapia ed il tempo intercorso dal trattamento con l'antraciclina possono determinare una maggiore o minore incidenza di eventi avversi cardiaci.

Pur avendo oggi a disposizione quindi molti dati dalla letteratura scientifica, in una recente review si pone attenzione all'adeguatezza della valutazione della cardiotossicità. Infatti viene sottolineata la scarsità di definiti prospettici end point su tale aspetto, di rilevazioni delle modificazioni cardiache rispetto al basale e pochissime informazioni sulle alterazioni della funzione diastolica. Infine si pone in rilievo la necessità di individuare, in particolare per il dosaggio della troponina, nuove metodiche da affiancare all'ecocardiogramma e alla scintigrafia miocardica[3-5].

Lapatinib

Perez et al.[6] hanno eseguito una revisione sulla tossicità cardiaca su 4990 pazienti trattate in 44 trial clinici. In questi studi il 74% (3689 pazienti) ha ricevuto lapatinib, mentre il 26% (1301 pazienti) non ha ricevuto il trattamento e rappresenta il controllo. La tossicità cardiaca è stata prospetticamente valutata con MUGA e/o ecocardiogramma ogni 8 settimane. Gli eventi cardiaci erano definiti oltre per la comparsa di scompenso cardiaco anche come riduzione della LEVF>20% rispetto al basale.

Soltanto in 60 pazienti pari all'1,6% si sono verificati eventi cardiaci di cui tra questi solo 7 pazienti pari allo 0,2%, erano sintomatici. Tale incidenza era molto simile a quanto osservato nel gruppo di controllo. Il precedente trattamento con antracicline era associato a una incidenza del 2,2%, con quadri sintomatici nello 0,3%. Dati sovrapponibili erano osservati (1,7%) per precedente terapia con trastuzumab.

Nonostante l'assenza di dati di follow up a lungo termine il lapatinib è gravato da una significativa minore tossicità cardiaca rispetto al trastuzumab.

Conclusioni

Ad oggi è ben nota nella pratica clinica quale sia la gestione delle complicanze cardiovascolari da antracicline e HER 2 inibitori nel trattamento del carcinoma mammario. Tuttavia nonostante tali eventi avversi siano sintomatici abbastanza raramente, rimane ancora da chiarire quale siano le conseguenze di alterazioni della funzione cardiaca. Inoltre si rende necessaria negli studi clinici una prospettica e omogenea valutazione della cardiotossicità. Le nuove combinazioni e l'affacciarsi di nuove molecole biologiche richiedono l'attenzione ad un costante monitoraggio di tale tossicità. •

Bibliografia

1. *Senkus E, Jassem J. Cardiovascolar effects of systemic cancer treatment. Cancer Treat Rev 2011; 37: 300-11.*
2. *Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. J Clin Oncol 2009; 27: 127-45.*
3. *Chen T, Xu T, Li Y, et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. Cancer Treat Rev 2011; 37: 312-20.*
4. *Azim H, Azim HA Jr, Escudier B.Trastuzumab versus lapatinib: the cardiac side of the story. Cancer Treat Rev 2009; 35: 633-8.*
5. *Verma S, Ewer MS. Is cardiotoxicity being adequately assessed in current trials of cytotoxic and targeted agents in breast cancer? Ann Oncol 2011; 22: 1011-8.*
6. *Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. Mayo Clin Proc 2008; 83: 679-86.*