- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 13:43:45

Tossicità cardiovascolare da ormonoterapia

Fausto Roila
Sonia Fatigoni

Struttura Complessa di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

RIASSUNTO

Recentemente è stata oggetto di valutazione la tossicità cardiovascolare da ormonoterapia nei pazienti oncologici. Nel cancro della prostata localmente avanzato o metastatico, gli LHRH agonisti aumentano la morbilità in conseguenza di una sindrome metabolica (aumento della massa grassa, del colesterolo e dei trigliceridi e riduzione della sensibilità all'insulina). In questi pazienti, dovrebbero essere raccomandate le linee guida per la prevenzione della sindrome metabolica. Nonostante ciò, l'impatto degli LHRH agonisti sulla mortalità cardiovascolare non è chiaramente dimostrato. In pazienti con tumore della mammella manca una evidenza chiara di morbilità cardiovascolare degli inibitori dell'aromatasi. Infatti, l'aumentata morbilità cardiovascolare dimostrata negli studi di valutazione di questi farmaci rispetto al tamoxifene potrebbe essere la conseguenza dell'effetto cardioprotettivo del tamoxifene piuttosto che della cardiotossicità degli inibitori dell'aromatasi.

Parole chiave. *Cardiotossicità, ormonoterapia, LHRH agonisti, inibitori dell'aromatasi.*

SUMMARY

Cardiovascular toxicity induced by hormonal therapy

Recently, cardiovascular toxicity induced by hormonal therapy in cancer patients has been evaluated. In locally advanced or metastatic prostate cancer LH-RH agonists increased cardiovascular morbidity as consequence of a metabolic syndrome (increase of fat mass, cholesterol and triglycerides and decrease of insuline sensitivity). In these patients the international guidelines to prevent a metabolic syndrome should be recommended. Despite this, the impact of LH-RH agonists on cardiovascular mortality is not clearly demonstrated. In breast cancer patients a clear evidence of cardiovascular morbidity of the aromatase inhibitors is lacking. In fact, the increased cardiovascular morbidity shown in the studies evaluating these drugs with respect to tamoxifen could be the conseguence of the cardioprotective effect of tamoxifen more than to aromatase inhibitors cardiotoxicity.

Key words. *Cardiotoxicity, hormonal therapy, LH-RH agonists, aromatase inhibitors.*

Recentemente è stata posta l'attenzione del mondo oncologico alla possibile tossicità cardiovascolare, sia in termini di morbilità che di mortalità, della terapia ormonale in pazienti affetti da carcinoma della prostata e della mammella.

Nel carcinoma della prostata i farmaci oggetto di valutazione sono stati gli LHRH agonisti, analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine, farmaci utilizzati sia nella malattia metastatica che, in associazione alla radioterapia, nella malattia localmente avanzata. Gli LHRH agonisti utilizzati sono la triptorelina, la leuprorelina ed il goserelin acetato. Tali farmaci agli inizi degli anni '90, in virtù di una loro apparente assenza di tossicità cardiovascolare, sono diventati il trattamento standard del carcinoma prostatico sostituendo gli estrogeni che determinavano manifestazioni trombotiche nel 30% dei pazienti. Al momento non vi sono segnalazioni di tossicità cardiovascolare da degarelix, l'unico LHRH antagonista in commercio; ovviamente il tempo trascorso dall'uso nella pratica clinica è breve considerando che le segnalazioni di una possibile cardiotossicità da LHRH agonisti sono iniziate intorno al 2005, quindi circa 15 anni dopo la loro commercializzazione.

Gli LHRH agonisti inducono cardiotossicità aumentando il rischio di una sindrome metabolica: infatti provocano obesità (ad un anno dall'inizio del trattamento vi è un incremento del 2% del peso corporeo, un aumento del 10% della massa corporea grassa ed una diminuzione del 3% della massa corporea magra), insulino-resistenza (che si associa ad obesità ed è un fattore di rischio indipendente del diabete e delle malattie cardiovascolari) e, già tre mesi dopo l'inizio del trattamento, aumento del 10% del colesterolo totale, del 25% circa dei trigliceridi e del 8-11% delle lipoproteine ad alta densità (HDL)[1].

Ma quali sono i dati a supporto del rischio cardiovascolare da LHRH agonisti? Prima di tutto gli studi, purtroppo sono quasi tutti retrospettivi, che evidenziano una correlazione non solo con la morbilità ma anche con la mortalità cardiovascolare. In uno studio basato su di una coorte di 73.196 uomini (dati amministrativi del SEER-Medicare) sono stati valutati pazienti trattati per carcinoma prostatico localmente avanzato osservati per 9 anni[2]. Il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con LHRH era significativamente superiore (HR 1,16 per malattie coronariche, HR 1,11 per infarto del miocardio) così come il rischio di mortalità cardiovascolare (HR 1,16) rispetto a coloro che non ricevevano LHRH agonisti. In un altro studio retrospettivo che ha usato i dati del registro tumori dell'Arizona sono stati valutati 2378 pazienti con carcinoma della prostata sottoposti a brachiterapia di cui 464 avevano ricevuto LHRH agonisti per un breve periodo di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 13:43:45

tempo prima della radioterapia[3]. A 10 anni la sopravvivenza globale era del 44% per i pazienti non sottoposti a LHRH agonisti e del 20% per coloro che li avevano ricevuti. La sopravvivenza cancro-specifica era rispettivamente 89% versus 81%. I pazienti trattati con LHRH agonisti morivano di più per cause cardiovascolari. Un altro studio, che ha utilizzato il database del CAPSURE, ha identificato 3262 pazienti affetti da carcinoma della prostata sottoposti a prostatectomia radicale e 1630 sottoposti a brachiterapia o altre terapie locali[4]. Gli LHRH agonisti erano stati somministrati per una mediana di 4,1 mesi a 1015 pazienti. Nei pazienti di età superiore o uguale a 65 anni sottoposti a prostatectomia radicale e LHRH agonisti la mortalità cardiovascolare a 5 anni era significativamente superiore (5,5% versus 2%, HR 2,6). Un altro studio ha analizzato la mortalità per infarto del miocardio in 1372 pazienti con carcinoma della prostata arruolati in tre studi randomizzati eseguiti tra il 1995 ed il 2001, in cui i pazienti erano sottoposti o meno a LHRH agonisti associati a radioterapia[5]. La mortalità cardiovascolare per infarto era superiore, ma non significativamente, in chi aveva ricevuto LHRH agonisti anche per un breve periodo. Infine, più recentemente, è stata pubblicata una revisione sistematica degli effetti collaterali maggiori da LHRH agonisti in pazienti con carcinoma della prostata[6]. È stato evidenziato un aumento del 20% della morbilità e del 17% della mortalità cardiovascolare rispetto a chi non aveva ricevuto LHRH agonisti.

Vi sono altri studi che sembrano escludere un aumento di mortalità cardiovascolare indotta da LHRH agonisti. In tre studi del RTOG che hanno arruolato 900, 456 e 1554 pazienti la mortalità cardiovascolare non era significativamente differente fra coloro che erano sottoposti o no a LHRH agonisti (8,4% con versus 11,4% senza, 14,0% con versus 11,0% senza rispettivamente e 5,9% con 28 mesi di LHRH agonisti versus 4,8% con 4 mesi di tale terapia)[7]. In un altro studio dell'EORTC eseguito in 985 pazienti con carcinoma della prostata la mortalità era 17,9% con LHRH somministrati immediatamente dopo la diagnosi e 19,7% con LHRH somministrati dopo la comparsa di sintomi o complicanze[8].

In conclusione non vi è una chiara e convincente dimostrazione che gli LHRH agonisti incrementino significativamente la mortalità cardiovascolare dei pazienti affetti da carcinoma della prostata. Questo probabilmente è la conseguenza del fatto che tali farmaci aumentano di poco il rischio di avere una malattia cardiovascolare. Ad esempio se il rischio di avere un infarto del miocardio con LHRH agonisti è aumentato dell'11%, il rischio di mortalità cardiovascolare con LHRH agonisti è sicuramente ben al di sotto dell'11% e potrebbe essere evidenziato solo studiando un ampio numero di pazienti. Sono pertanto necessari studi prospettici per determinare il rischio di mortalità cardiovascolare con tale trattamento.

In ogni caso è bene conoscere e trattare le alterazioni metaboliche dei pazienti affetti da carcinoma della prostata trattati con LHRH agonisti ed in assenza di evidenze specifiche per tali pazienti si raccomanda di seguire le linee guida per lo screening ed il trattamento definite per la popolazione generale[9]. In particolare si raccomanda che per lo screening tutti i pazienti che iniziano un trattamento con LHRH agonisti eseguano un dosaggio delle lipoproteine basali, che dovrebbe essere ripetuto dopo un anno di trattamento e poi ogni 5 anni o come clinicamente indicato. Inoltre bisogna assegnare un valore target del LDL basandosi sui maggiori fattori di rischio e cercare di rispettare tale valore. Per quanto riguarda l'insulino-resistenza si consiglia di eseguire una glicemia a digiuno prima dell'inizio del trattamento e ripeterla ogni anno. Il trattamento comprende la sospensione del fumo di sigarette, il trattamento dell'ipertensione e interventi sullo stile di vita quali la ridotta assunzione di grassi saturi e colesterolo, l'aumento dell'attività fisica, il controllo del peso corporeo, basse dosi di ASA in pazienti con rischio cardiovascolare ≥ 10% e l'uso di statine per l'iperlipemia se lo stile di vita fallisce nel raggiungere il valore target di LDL. Inoltre si consiglia di considerare il rischio cardiovascolare degli LHRH agonisti rispetto al beneficio nel pianificare tale terapia e questo specie in pazienti con malattia localmente avanzata che hanno anni di vita davanti a loro.

Interessante inoltre è uno studio recentemente pubblicato che ha esaminato 155 lavori in lingua inglese, di tipo medico e psicosociale, che hanno valutato l'attenzione rivolta agli effetti collaterali degli LHRH agonisti (depressione, fatigue, sterilità, vampate di calore, sindrome metabolica, rischio di fratture, ecc.)[10]. In tali lavori spesso gli effetti collaterali più stressanti fra cui la sindrome metabolica non venivano descritti accuratamente. Era evidente una strategia di marketing in cui ripetute pubblicazioni davano simili informazioni sugli effetti collaterali che erano descritti sotto una luce quasi sempre positiva. Inoltre le pubblicazioni sponsorizzate dall'industria farmaceutica mascheravano possibili alternative agli LHRH agonisti che sebbene poco studiate (estradiolo per via parenterale) sembrano poco tossiche.

Nelle pazienti affette da carcinoma della mammella gli inibitori dell'aromatasi (letrozolo, anastrozolo ed exemestane) sono considerati il trattamento di scelta in post-menopausa con recettori ormonali positivi sia nella fase metastatica che come terapia adiuvante. Gli studi hanno evidenziato un trend verso una maggiore incidenza di tossicità cardiovascolare di grado 3 e 4 degli inibitori dell'aromatasi rispetto al tamoxifene che, avendo un impatto favorevole sul profilo lipidico, ha un effetto cardioprotettivo. Le cause di questa possibile aumentata tossicità cardiovascolare degli inibitori dell'aromatasi non sono chiare. È stato ipotizzato che sia la conseguenza di una riduzione dell'estradiolo circolante e/o di un'alterazione del metabolismo lipidico. Di fatto però nel solo studio in cui il letrozolo è stato confrontato con il placebo per 5 anni, dopo i primi 5 anni di tamoxifene, non vi erano differenze nella frequenza degli eventi cardiaci[11]. Quindi non si sa con certezza se gli inibitori dell'aromatasi determinano un aumentato rischio di cardiotossicità o questo si evidenzia perché il tamoxifene ha un effetto cardioprotettivo.

Sulla base di questi dati è stata di recente pubblicata una metanalisi di 7 studi randomizzati tra inibitori dell'aromatasi e tamoxifene che ha considerato quasi 20.000 pazienti[12]. La differenza nella percentuale di eventi cardiovascolari era si-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 13:43:45

gnificativamente superiore con gli inibitori dell'aromatasi (RR 1,31) ma l'aumento assoluto era modesto (0,52%) ed il numero dei pazienti da trattare per osservare un evento cardiovascolare era alto (189). Invece gli eventi tromboembolici erano significativamente superiori con il tamoxifene (differenza assoluta 1,17%, RR 0,53 e numero di pazienti da trattare 85) così come superiori erano gli eventi cerebrovascolari (RR 0,84) che però, data la scarsa incidenza, non erano statisticamente significativi.

In conclusione possiamo affermare che l'uso degli inibitori dell'aromatasi in pazienti con carcinoma della mammella è relativamente sicuro e che i rischi sono inferiori ai benefici. Non di meno va sempre considerato che, dopo 10 anni di un loro uso come terapia adiuvante, sia stato dimostrato solo un aumento della sopravvivenza libera da progressione e non un aumento della sopravvivenza globale. •

Bibliografia

1. *Saylor PJ, Keating NL, Smith MR. Prostate cancer survivorship: prevention and treatment of the adverse effects of androgen deprivation therapy. J Gen Intern Med 2009; 24 (Suppl 2): 389-94.*
2. *Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 4448-56.*
3. *Beyer DC, McKeough T, Thomas T. Impact of short course hormonal therapy on overall and cancer specific survival after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 1299-305.*
4. *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; 99: 1516-24.*
5. *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; 25: 2420-5.*
6. *Lockwood GT, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. Cancer 2009; 115: 2388-99.*
7. *Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostatic cancer. J Urol 2013; 189: 34-42.*
8. *Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation therapy for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. J Clin Oncol 2006; 24: 1868-76.*
9. *Nobes JP, Langley SE, Laing RW. Metabolic syndrome and prostatic cancer: a review. Clin Oncol 2009; 21: 183-91.*
10. *Phillips JL, Wassersug RJ, McLeod DL. Systemic bias in the medical literature on androgen deprivation therapy and its implication to clinical practice. Int J Clin Pract 2012; 66: 1189-96.*
11. *Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as estended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1267-71.*
12. *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: 260-7.*