



Università degli Studi di Firenze

International Symposium on: Cardio-Oncology

Florence (Italy), January 24th - 26th, 2013

Organized by

UNIVERSITY OF FLORENCE

Promoted by



FONDAZIONE
INTERNAZIONALE
MENARINI

ABSTRACT BOOK

Palazzo Corsini
Via del Parione, 11

CONTENTS

L. Luzzatto Genetics, environment, and the stochastic component in oncogenesis	pag. 1
L. Padeletti Cardio-oncology and arrhythmias	pag. 3
A. Albini Meccanismi molecolari in cardio-oncologia e prevenzione cardio-oncologica	pag. 4
E.T.H. Yeh The molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity	pag. 6
N. Maurea, G. Piscopo, C. Coppola, C. Cipresso Cardiotossicità da inibitori di ErbB2	pag. 7
L. Livi Radiotherapy and cardiovascular diseases	pag. 14
D. Cardinale Biomarcatori in cardioncologia	pag. 15
A. Esposito Imaging in cardioncologia: oltre l'ecocardiografia	pag. 17
C. Cenci, A. Marchi, G. Emmi, E. Silvestri, D. Prisco Il tromboembolismo nel paziente oncologico	pag. 19
S. Barni, F. Petrelli Thromboembolic events associated with anti egfr agents	pag. 30

M.M. D’Elios Inflammation, immunity and cardiotoxicity	pag. 32
G. Castelli Il percorso del paziente cardiooncologico	pag. 33
G. Saglio Management of cardiac comorbidities in onco-hematology	pag. 35
D.J. Lenihan Management of cardiac disease in cancer	pag. 37
M. Bamoshmoosh Cardio-oncology: what cardiologists should know	pag. 38
A. Bonzano Rischio di cardiotossicità e cardioprotezione: una visione integrata per un percorso condiviso	pag. 40
L. Fioretto, F. Martella Rischio di cardiotossicità e cardioprotezione: una visione integrata per un percorso condiviso	pag. 42
G. Mantovani, M. Dessì, A. Piras, C. Madeddu, L. Orgiano, C. Cadeddu, G. Antoni, G. Mercurio Long-term protective effects of the angiotensin receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress and myocardial dysfunction	pag. 45
C.G. Tocchetti Beta blockers and the NO/cGMP/PKG pathway in cardiac dysfunction	pag. 47

Genetics, Environment, and the Stochastic Component in Oncogenesis

Lucio Luzzatto

Scientific Director, Istituto Toscano Tumori, Firenze, Italy

The transformation of a normal cell into a cancer cell takes place through a sequence of a small number of discrete genetic events, somatic mutations: thus, cancer can be regarded properly as a genetic disease of somatic cells. This model of cancer as a clonal disease in which successive mutations confer to mutant cells varying degrees of Darwinian selective advantage was first formulated over 30 years ago (see J Cairns, *Nature* **255**: 197, 1975). Since that time, much evidence has accumulated to support this model: and by the beginning of this millennium some 400 genes had been identified for which somatic mutations have a causal role in oncogenesis (Futreal et al., *Nat Revs Cancer* **4**: 177, 2004). These could be categorized in terms of their role in crucial functional pathways that control cell growth, replicative potential, apoptosis, response to stress, migration, invasiveness (see Hanahan & Weinberg, *Cell* **100**: 57, 2000; *Cell* **144**: 640, 2011). The analogy between evolution of organisms and evolution of cell populations is compelling: in both cases what drives change is mutation, but it is selection that enables clones that have a growth advantage to expand, thus providing a larger target size for the next mutation to make a hit.

The first complete unbiased analysis of all somatic mutations in breast cancer and in colon cancer samples was published in 2006 (see Sjöblom et al., *Science* **314**: 268). Since then, a large number of many types of tumors have been subjected to ‘deep’ or ‘next generation’ sequencing (see Stratton, Campbell & Futreal, *Nature* **458**: 719, 2009). Thus, there is now a large body of information on what has been called the cancer genome (see <http://www.sanger.ac.uk/research/projects/cancergenome/>; <http://cgap.nci.nih.gov/cgap.html>).

As for all diseases, both inheritance and environment must play a role in the causation of cancer. Given the large number of tumor types, it is

not surprising that estimates of what proportion of tumors can be attributed to environmental causes vary a great deal (from 40 to 80%). As for inherited factors predisposing to cancer, when only high penetrance susceptibility genes are considered, figures of 5-20% are quoted for different types of tumors; but if we include low penetrance genes the figures may be considerably larger.

Thus, it is reasonable to assume that in the onset of any individual tumor there must have been a complex interplay among multiple causative or favoring factors. At the same time, considering the evidence quoted above, one thing is certain: no tumor develops unless a finite number of somatic mutations have taken place (probably in most cases the number is between 3 and 6); and these are stochastic events which occur at random. It is also now clear that in some case an epigenetic event (particularly gene silencing through promoter hypermethylation) can surrogate a mutation: and epigenetic events may also have a stochastic character. Somatic mutations take place throughout life, and most of them are innocuous: only when a certain set of genes is mutated does an individual cell become a cancer cell. It follows that the rate of somatic mutation () probably plays a major role in determining the risk of developing cancer. In principle, inherited factors may affect , for instance by affecting DNA repair; and environmental mutagens will, by definition, increase : thus, we have a rationale and a measurable output for the role of these factors. Recently (see Peruzzi et al., *Mut Res* **705**: 3, 2010), by using as reporter the X-linked *PIG-A* gene (which, when inactivated, gives to the cell a distinctive flow cytometry phenotype), we have shown that is increased in patients with inherited cancer-prone syndromes such as Fanconi anemia and ataxia-telangiectasia; and we are investigating the genetic determinants of the variability of in the general population.

The fact that random events have a key role in oncogenesis has important implications with respect to cancer prevention. We are currently in the process of exploring to what extent actually influences our risk of cancer, both in terms of baseline and in terms of exposure to environmental mutagens; and to consider whether we can find ways to deliberately reduce itself.

Cardio-oncology and arrhythmias

Luigi Padeletti

Clinica Medica I e Cardiologia, Università di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Virtually all antineoplastic drugs can determine direct cytotoxic effects and associated cardiac systolic dysfunction, pericarditis and cardiac ischemia. However many cardiac arrhythmias have been also described with chemotherapeutic protocols. Alkylating agents, such as high-dose cyclophosphamide, ifosfamide and cisplatin can determine tachyarrhythmias, bradycardia and complete atrio-ventricular block. Moreover ifosfamide via its nephrotoxicity with disturbances in fluid, acid-base, electrolyte homeostasis, and cisplatin via renal damage occurring in 1/3 patients leading to hypomagnesemia and hypokalemia, may both cause secondary arrhythmias. Among the microtubule targeting agents, paclitaxel may cause sinus bradycardia, atrio-ventricular and bundle branch blocks, and ventricular tachycardia. IL-2 administration is associated with enhanced capillary permeability determining intravascular volume depletion and a variety of both supraventricular and ventricular arrhythmias in up to 10% of patients treated. The use of rituximab (targeted agent) rarely cause arrhythmias, and occasionally sudden cardiac death. Finally repolarization abnormalities with QT prolongation might be the direct result of chemotherapy induced by ion channel block. Of note, cancer patients may be prone to QT prolongation as many of them have electrolyte disturbances, take concomitant medications that could enlarge QT-interval such as antiemetics, antifungals, antibiotics or have baseline ECG abnormalities.

Meccanismi molecolari in cardio-oncologia e prevenzione cardio-oncologica

Adriana Albini

Department Infrastructure of Research and Statistics (I-RS), IRCCS "Advanced Technologies and Models Health Care in Oncology" Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia

La ricerca oncologica ha portato alla scoperta di numerose e promettenti terapie antitumorali comunemente impiegate nella pratica clinica. Sfortunatamente sono sempre più numerose anche le terapie che inducono nel paziente effetti collaterali più o meno gravi. Tra gli effetti avversi che maggiormente mettono a rischio la vita del paziente figurano quelli a carico del sistema cardiovascolare. La letteratura scientifica ad oggi non presenta dati univoci sul tipo di tossicità manifestata dai pazienti, in quanto essa dipende dal tipo di farmaco, dal protocollo utilizzato e dalla predisposizione individuale. La branca scientifica, denominata Cardio-oncologia, che si occupa di questa patologia è il terreno d'incontro di cardiologi e oncologi in cui le competenze confluiscono per la salute del paziente. Diverse donne affette da patologia neoplastica mammaria hanno manifestato tossicità cardiaca in seguito a trattamento con antracicline e trastuzumab. Ciò ha reso evidente l'entità del problema al quale stanno facendo seguito sempre più numerosi studi clinici, per lo sviluppo di mezzi diagnostici/strumentali utili per l'identificazione precoce di individui a rischio cardiotossico, e preclinici, per l'identificazione dei meccanismi molecolari.

La nostra ricerca in quest'ambito ha l'obiettivo di studiare i meccanismi della cardiotossicità dei farmaci anticancro e di verificare la fattibilità dell'utilizzo di approcci diagnostici e chemopreventivi per ridurre il danno al sistema cardiovascolare. Parallelamente all'osservazione clinica, i nostri studi si focalizzano sull'analisi dei meccanismi cellulari e molecolari coinvolti nel danno cardiovascolare indotto da farmaci, con particolare interesse verso i cardiomiociti e le cellule endoteliali, allo scopo di valutare l'effetto dei chemioterapici

su queste popolazioni cellulari e l'eventuale protezione fornita dalla co-somministrazione di fitofarmaci.

Recentemente abbiamo valutato l'effetto del 5-Fluorouracile (5-FU) su cellule del compartimento cardiovascolare. Da un'analisi preliminare risulta evidente come questa molecola sia in grado di esercitare un effetto citotossico a livello cellulare, paragonabile a quello indotto dall'utilizzo con Doxorubicina (DOX), un'altra nota molecola antitumorale. Studi condotti in vitro su cardiomiociti (HCM) e cellule endoteliali purificate dalla vena del cordone ombelicale umano (HUVEC) hanno dimostrato come questa tossicità si espliciti attraverso un aumento dell'apoptosi cellulare, danni mitocondriali e produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS).

Gli effetti collaterali sul sistema cardiovascolare possono essere permanenti o reversibili e inoltre possono essere attenuati o evitati modificando il regime terapeutico ed adattandolo al paziente. In quest'ottica, i risultati delle nostre ricerche contribuiranno all'identificazione e alla validazione di biomarcatori in grado di predire il rischio di cardiotoxicità durante i trattamenti antineoplastici e di identificare precocemente il danno cardiovascolare in pazienti oncologici.

È stato ampiamente riportato in letteratura che molti fitofarmaci, come il resveratrolo, siano in grado di fornire citoprotezione ai cardiomiociti e allo stesso tempo uccidere le cellule tumorali. Questi dati suggeriscono che queste molecole potrebbero essere utili nella prevenzione sia del cancro sia di patologie cardiovascolari. Inoltre, è indice che i pazienti a rischio cardiotossico possono beneficiare di un trattamento di lunga durata con molecole sicure derivate da componenti della dieta, che possono fungere anche da composti che prevengono il cancro.

The Molecular Basis of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity

Edward T.H. Yeh, MD

Department of Cardiology, the University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas and Texas Heart Institute/St. Luke Episcopal Hospital, Houston, Texas

Doxorubicin is widely used in modern cancer treatments, despite the advent of targeted therapy. However, a dose-dependent cardiotoxicity often limits its clinical use. The prevailing theory hypothesizes that doxorubicin-induced cardiotoxicity is the result of reactive oxygen species (ROS) generation due to redox-cycling of doxorubicin. The ROS hypothesis, however, has been tempered by a series of studies in which ROS scavenger treatment failed to prevent cardiac toxicity caused by doxorubicin. Thus, an alternative hypothesis is needed to explain doxorubicin-induced cardiotoxicity.

Here I showed that cardiomyocyte-specific deletion of Topoisomerase II (Top2) markedly reduced DNA double-strand breaks and apoptosis in doxorubicin-treated hearts. Transcriptomic network analysis in the wild type mice treated with doxorubicin showed an early activation of the p53 and apoptosis pathways. This was followed by down-regulation in transcripts of genes involved in oxidative phosphorylation and mitochondrial function. Thus, doxorubicin-induced mitochondrial defect, which plays important roles in apoptosis and ROS generation, was due to changes in transcriptome involved in mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation. Importantly, Top2 deletion blocked changes in transcriptome and ROS generation, suggesting that Top2 is the driver of all doxorubicin-induced changes. Finally, cardiomyocyte-specific deletion of Top2 protects mice from development of doxorubicin-induced progressive heart failure. Taken together, doxorubicin causes cardiomyopathy through specific targeting of Top2.

The implications of our findings are two folds. First, drugs that specifically target the Top2 isozyme, but not Top2, should have less cardiotoxicity and hence be more efficacious. Second, patients with higher expression of Top2 should be more susceptible to doxorubicin-induced cardiotoxicity.

Reference: Nature Medicine, published online 28 October 2012; doi:10.1038/nm.2919

Cardiotossicità da inibitori di ErbB2

Nicola Maurea, Giovanna Piscopo, Carmela Coppola, Clemente Cipresso

Istituto Nazionale Tumori, Fondazione “G. Pascale”, Napoli

Negli ultimi anni la target therapy ha rivoluzionato l’approccio al paziente oncologico, con risultati talora eclatanti in termini di guarigione e sopravvivenza. Tale successo deve però considerare una serie di effetti collaterali, dei quali i cardiovascolari possono essere i più pericolosi per la vita del paziente.

Insufficienza cardiaca, disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica, ipertensione arteriosa, trombosi e aritmie si possono verificare, con alcuni di questi farmaci, in percentuali più alte delle stesse antracicline e di altri chemioterapici classici.

Dalle rilevazioni AIOM – AIRTUM¹ 2012 si stima che in Italia 2.250.000 persone, il 4% della popolazione, vive con una precedente diagnosi di tumore e il 73% di questi ha più di 60 anni. 1.285.680 persone, il 2,2% della popolazione, è rappresentato dai cosiddetti lungo sopravvissuti, cioè da persone che hanno avuto una diagnosi di tumore da oltre 5 anni.

Relativamente al cancro al seno, che è la patologia tumorale in assoluto più frequente, il numero di pazienti affette nel 2012 in Italia è di 522.235; la sopravvivenza a questa neoplasia è molto aumentata negli ultimi anni fino ad arrivare a circa il 90% a 5 anni. Per cui, in queste donne, se si sopravvive al cancro in età ancora giovane, la possibilità di avere problemi cardiovascolari nel corso della vita, può essere più frequente della recidiva di cancro².

Il trastuzumab (T) è il capostipite dei farmaci inibitori di ErbB2 ed è un anticorpo monoclonale agonista del recettore ErbB2, iperespresso nel 25% dei casi di cancro mammario e per questo utilizzato in ¼ delle pazienti affette da questa neoplasia. Fin dal 2005, è stato dimostrato che il T, usato singolarmente o in combinazione con la chemioterapia, riduce il rischio di recidiva del 50% e il rischio di morte del 33%. Purtroppo si è evidenziato nel tempo che la cardiotossicità costituisce un importante effetto collaterale. La cardiotossicità è in relazione al blocco di ErbB2 nei cardiomiociti e si

manifesta come scompenso cardiaco (HF) o disfunzione ventricolare sinistra (LV) asintomatica. Studi clinici condotti sul lapatinib, piccola molecola inibitore tirosin-chinasico di ErbB2, dimostrano che la safety cardiaca della terapia anti-ErbB2 è agente-specifica; infatti il lapatinib determina minore cardiotossicità rispetto al T. Per il Pertuzumab, un nuovo anticorpo monoclonale, è stata segnalata la riduzione della frazione di eiezione (FE)³ in percentuali simili a quelle riscontrate con T, in accordo con gli studi sui topi⁴. I meccanismi della cardiotossicità da T non sono completamente noti e comunque sono differenti da quelli delle antracicline: in particolare il T non sembra causare perdita di miociti. In pazienti con disfunzione cardiaca da T, i miociti appaiono istologicamente normali; delle alterazioni possono essere visualizzate soltanto utilizzando la microscopia elettronica, in accordo con la frequente reversibilità della cardiomiopatia^{5,6}.

Tale cardiomiopatia è definita di tipo I⁷, per differenziarla dal tipo I della doxorubicina in cui le alterazioni sono irreversibili.

È noto che, a differenza della tossicità da antracicline, la cardiotossicità da T, non è dose dipendente; è frequentemente reversibile dopo interruzione della terapia e il farmaco può essere nuovamente somministrato dopo il recupero della FE. È opportuno precisare che si parla di reversibilità frequente ma non assoluta, in quanto nel 20% dei casi, non si osserva il completo ripristino della funzionalità cardiaca.

Diversamente dalla cardiotossicità di tipo I, vi è evidenza che la risomministrazione del farmaco può essere effettuata con sufficiente sicurezza.

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, nei cardiomiociti l'eterodimerizzazione di Erb-B2 ed Erb-B4 è un potentissimo meccanismo di protezione. Normalmente questo meccanismo è in una fase "di riposo" ma viene attivato in condizioni di stress, costituendo un'importante via di sopravvivenza cellulare. È chiaro che bloccando questa importante pathway di sopravvivenza cellulare, lo stress da antracicline è libero di progredire. Vi è una fase in cui il miocita è particolarmente vulnerabile a causa del danno ossidativo subito dal trattamento con antracicline e quindi può andare incontro ad apoptosi e necrosi. L'up-regulation dei recettori Erb-B2 favorisce i meccanismi di riparazione cellulare e diminuisce quindi l'apoptosi e la necrosi. Il

blocco del recettore, messo in atto dal T, impedirà l'innescò del pathway di protezione e consentirà al danno cellulare di progredire.

Inoltre nel determinismo del danno cardiaco è fondamentale il timing di somministrazione del T rispetto alla doxorubicina. Di fatto nei trials in adiuvante si è riscontrata una percentuale più alta di insufficienza cardiaca in quelli che somministravano T insieme (uso poi abbandonato) o subito dopo le antracicline. L'incidenza comunque di scompenso cardiaco in questi trials è stata < 4%, mentre in alcuni bracci di questi studi è stata riscontrata un'incidenza più alta di disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica che ha sfiorato, anche, il 18% dei casi. Nell'HERA trial in cui il T è stato somministrato dopo 90 giorni dalle antracicline, l'incidenza di scompenso cardiaco è stata < 2%.

Da qui ne consegue la necessità di suggerire all'oncologo, nel caso in cui ci troviamo di fronte ad una FE leggermente ridotta dopo trattamento con antracicline, di attendere qualche settimana o qualche mese, prima di somministrare il T.

In vero, nell'ambito del registro retrospettivo sulla cardiotossicità delle terapie con T nel mondo reale⁸, abbiamo evidenziato che la tossicità da T è ancora più alta: il 26% delle pazienti, fino ad arrivare addirittura al 30%, nelle pazienti che avevano più fattori di rischio cardiovascolari. Nell'ambito dello stesso registro, abbiamo poi riscontrato che il fatto di assumere ACE Inibitori e β -bloccanti, prima della terapia con T, comportava un rischio più alto di tossicità, rispetto a chi assumeva solo ACE inibitori o β -bloccanti e chiaramente maggiore rispetto a chi non assumeva nessuno di questi due farmaci⁹. La spiegazione di questo dato potrebbe risiedere nel fatto che l'assunzione di questi farmaci è un indicatore indiretto di patologie cardiovascolari, in quanto individua pazienti già a rischio di patologia cardiovascolare prima del trattamento con T, a cui si aggiunge, il rischio relato al trattamento antineoplastico.

Per quanto riguarda l'identificazione e il monitoraggio della cardiotossicità da T, nel nostro Istituto dividiamo la gestione in 3 fasi: prima, durante e dopo la terapia come si può leggere nel nostro lavoro in bibliografia⁴.

Nella gestione del paziente metastatico consigliamo una maggiore aggressività considerati gli effetti molto favorevoli di questa terapia

sulla riduzione delle metastasi e sulla sopravvivenza in queste pazienti.

La FE non è un metodo molto sensibile per identificare precocemente la cardiotoxicità. Buona parte del miocardio si può perdere prima della riduzione della FE. Sicuramente l'esame eseguito con metodica tridimensionale permette una minore variabilità intra ed inter osservatore, correla meglio con i valori ottenuti alla risonanza magnetica e quindi è sicuramente più riproducibile¹⁰.

Nel nostro laboratorio di cardio-oncologia sperimentale abbiamo dimostrato su un consolidato modello murino di cardiotoxicità come lo strain radiale, ottenuto con metodica speckle tracking, possa identificare precocemente la tossicità da T, lapatinib e 2C4 (analogo murino del pertuzumab)¹¹.

Nello studio di Fallah-Rad¹², il TVI e lo strain, hanno permesso la precoce identificazione della disfunzione cardiaca subclinica, prima dell'ecocardiografia convenzionale, in pazienti che avevano ricevuto T in adiuvante. È da notare che gli autori non hanno segnalato il riscontro di variazioni dei biomarkers plasmatici BNP, TnT e Proteina C-reattiva, mentre tutti i pazienti con tossicità da T avevano "delayed enhancement" alla risonanza magnetica. Altri autori¹³ hanno dimostrato come modifiche significative dello strain longitudinale e radiale potessero predire la disfunzione sistolica da T. Gli stessi autori hanno poi dimostrato in un lavoro successivo come uno strain longitudinale $\leq -19\%$ associato a modifiche della Troponina I potevano predire la disfunzione sistolica con una buona specificità, sensibilità e predittività¹⁴.

Gli inibitori di ErbB2 sono sicuramente un grande successo per il trattamento delle neoplasie, ma hanno un potenziale cardiotoxicico.

La collaborazione tra cardiologo ed oncologo è un obbligo e deve includere anche il management aggressivo e precoce dei fattori di rischio. La vigilanza per i sintomi di insufficienza cardiaca con il monitoraggio della FE ed eventualmente dei biomarkers va effettuato in tutti i pazienti soprattutto in quelli ad elevato rischio cardiovascolare. Saranno particolarmente utili nella gestione futura nuove metodiche come lo studio dello strain con metodica speckle tracking, l'ecocardiografia tridimensionale e la risonanza magnetica.

References:

- 1) AIOM-AIRTUM: I numeri del cancro in Italia 2012. www.aiom.it.
- 2) Maurea N, Coppola C, Ragone G, Frasci G, Bonelli A, Romano C, Iaffaioli RV: Women survive breast cancer but fall victim to heart failure: the shadows and lights of targeted therapy. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2010 Dec;11(12):861-8.
- 3) De Azambuja E, Bedard PL, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? Target Oncol 2009; 4:77-88.
- 4) Tocchetti CG, Ragone G, Coppola C, Rea D, Piscopo G, Scala S, De Lorenzo C, Iaffaioli RV, Arra C, Maurea N. Detection, monitoring, and management of trastuzumab-induced left ventricular dysfunction: an actual challenge. Eur J Heart Fail. 2012 Feb;14(2):130-7.
- 5) Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, Michaud LB, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Esteva FJ. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. J Clin Oncol 2006;24:4107–4115.
- 6) Tocchetti CG, Coppola C, Arra C, Maurea N. Early identification of left ventricular dysfunction induced by trastuzumab. J Am Coll Cardiol. 2011;58(25):2698-9.
- 7) Lenihan D, Suter T, Brammer M, Neate C, Ross G, Baselga J. Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with pertuzumab. Ann Oncol 2012;23 (3):791-800.
- 8) Tarantini L, Cioffi G, Gori S, Tuccia F, Boccardi L, Bovelli D, Lestuzzi C, Maurea N, Oliva S, Russo G, Faggiano P; Italian Cardio-Oncologic Network. Trastuzumab adjuvant

chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. *J Card Fail.* 2012 Feb;18(2):113-9.

- 9) Oliva S, Cioffi G, Frattini S, Simoncini EL, Faggiano P, Boccardi L, Pulignano G, Fioretti AM, Giotta F, Lestuzzi C, Maurea N, Sabatini S, Tarantini L; Italian Cardio-Oncological Network. Administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors and β -blockers during adjuvant trastuzumab chemotherapy for nonmetastatic breast cancer: marker of risk or cardioprotection in the real world? *Oncologist.* 2012;17(7):917-24.
- 10) Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, Summers AR, Singal PK, Barac I, Kirkpatrick ID, Jassal DS. 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 Jul 20;28(21):3429-36.
- 11) Fedele F, Riccio G, Coppola C, Barbieri A, Monti MG, Arra C, Tocchetti CG, D'Alessio G, Maurea N, De Lorenzo C. Comparison of cardiotoxic effects of different ErbB2 inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133(2):511-521.
- 12) Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, Tian G, Kirkpatrick ID, Singal PK, Krahn M, Grenier D, Jassal DS. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011 May 31;57(22):2263-70.
- 13) Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, Gosavi S, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early detection and prediction of cardiotoxicity in

chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.* 2011;107(9):1375-80.

- 14) Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012 Sep 1;5(5):596-603.

Radiotherapy and Cardiovascular Diseases

Lorenzo Livi

Radioterapia 1, Università degli Studi di Firenze, Florence, Italy

Cardiovascular diseases are potential complications of multiple anticancer therapies in long-term cancer survivors.

One of the most important manifestations of cardiotoxicity associated with anticancer therapies is left ventricular dysfunction and consequent heart failure. Other radiation-related cardiac morbidities are pericarditis, coronary heart disease, valvular disorders, myocardial fibrosis and conduction abnormalities.

Cardiac damage is dose-related: number of studies analyzed the effective correlation between cardiac dose and the risk for heart diseases. The damage is direct and it might affect myocytes that are well differentiated cells and relatively radio-resistant. In particular, microvascular changes and atherosclerosis are the underlying causes of radiation-induced cardiovascular impairment after radiotherapy to the chest.

The patients with highly risk of radiotherapy-correlated cardiac disease are those who underwent radiation treatment in young age for curable neoplasms, as like Hodgkin lymphoma, breast cancer and lately lung and esophageal cancer patients with a well controlled disease.

Some drugs like anthracyclines and monoclonal antibodies (trastuzumab), widely used in the management of a lot of malignancies, are involved in causing clinically important cardiac dysfunction. These drugs can be used for systemic treatment of breast cancer, but also lymphoma; for both, chemotherapy is administered before or after radiotherapy and the damage could increase.

There is evidence that newer irradiation techniques (es: IMRT: intensity modulated radiotherapy) decreases the risk of radiotherapy-related cardiac diseases compared with traditional 3D-CRT (conformal radiotherapy). Cardiac atlas for correct contouring and QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) guidelines that summarizes normal tissue constraints are available for improving accuracy and safety in planning radiotherapy treatment on chest or breast and the doses administered are lower than in the past and this strictly reduces toxicity to organs at risk (OAR).

Prospective studies with an adequate follow-up are necessary to completely evaluate cardiac toxicity in patients treated with modern techniques.

Biomarcatori in Cardioncologia

Daniela Cardinale

Cardiooncology Unit, European Institute of Oncology, Milan, Italy

La cardiotossicità rappresenta ancora oggi uno dei fattori che più limita l'uso dei farmaci antitumorali, con un forte impatto sulla qualità di vita e sulla sopravvivenza del paziente, indipendentemente dal problema oncologico di base. Inoltre il problema della cardiotossicità è in continua ascesa, per la sempre più frequente introduzione di nuovi farmaci, sempre più aggressivi ed efficaci, spesso utilizzati in associazione.

Lo sviluppo di una cardiomiopatia dilatativo/ipocinetica rappresenta la più frequente manifestazione di cardiotossicità da chemioterapici. Nonostante alcuni studi abbiano documentato come talora sia possibile un completo recupero della funzione ventricolare questa forma di cardiomiopatia è ancora oggi generalmente ritenuta poco responsiva alla convenzionale terapia antiscompenso.

La diagnostica cardiologica strumentale tradizionale non appare in grado di individuare alterazioni cardiache in fase preclinica; la possibilità di disporre di markers in grado di identificare precocemente il danno cardiaco dopo trattamento farmacologico antineoplastico è quindi strategico sia dal punto di vista prognostico che terapeutico.

In studi pubblicati precedentemente abbiamo dimostrato che la Troponina I è un marker sensibile e specifico di danno miocardico dopo chemioterapia ad alto dosaggio, ed in grado di predire, in una fase molto precoce, lo sviluppo di una disfunzione cardiaca, come pure la sua entità. Oltre a ciò la Troponina I è anche un importante predittore di eventi cardiaci avversi.^{1,2}

Più recentemente, abbiamo osservato un incremento di questo markers anche in pazienti trattati con dosi standard di chemioterapici e anche con nuovi farmaci antitumorali. In particolare, nelle pazienti trattate con trastuzumab, la Troponina I si è dimostrata in grado di identificare i pazienti a rischio di sviluppare cardiotossicità e che non saranno in grado di recuperare la loro funzione cardiaca in risposta ad un trattamento antiscompenso, permettendo di distinguere tra danno cardiaco reversibile ed irreversibile.³

La possibilità di identificare pazienti a più alto rischio di sviluppare cardiotossicità utilizzando biomarkers cardiaci fornisce il razionale

per lo sviluppo di strategie profilattiche, mirate contro lo sviluppo della cardiotoxicità. Un trattamento con ACE-inibitori iniziato dopo l'evidenza di incremento della Troponina I dopo chemioterapia ad alto dosaggio si è dimostrato in grado di prevenire lo sviluppo tardivo di cardiotoxicità e degli eventi ad essa relati.⁴

In caso di sviluppo di una cardiomiopatia dopo chemioterapia non esistono attualmente linee guida definite sul suo trattamento. I dati di un nostro recente studio dimostrano che una diagnosi precoce ed un trattamento tempestivo con l'associazione di ACE-inibitori e beta-bloccanti sono cruciali per il recupero della funzione cardiaca.⁵

References:

- 1) Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 517-522.
- 2) Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of Troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749-2754.
- 3) Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of Troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910-3916.
- 4) 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;114:2474-2481.
- 5) Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy. Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-220.

Imaging in cardioncologia: oltre l'ecocardiografia

Antonio Esposito

Dipartimento di Radiologia e Centro di Imaging Sperimentale IRCCS Ospedale San Raffaele e Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

L'identificazione del "Paziente a rischio" e la detezione precoce dei primi segni di cardiotossicità dei farmaci chemioterapici, rappresentano due elementi fondamentali nella moderna sfida finalizzata alla prevenzione e/o controllo degli effetti collaterali che colpiscono il sistema cardiovascolare nell'ambito di una terapia antitumorale.

In questo ambito di patologia cardiovascolare, come in molti altri, l'ecocardiografia rappresenta uno strumento diagnostico di estremo valore, sia per la sua ampia disponibilità a basso costo, sia per il valore funzionale delle informazioni fornite. Tuttavia, anche in questo settore, l'esame ecocardiografico esprime dei limiti legati alle sue intrinseche caratteristiche, quali soprattutto l'operatoria dipendenza, la limitata riproducibilità interstudio ed interosservatore e la scarsa capacità di caratterizzazione tissutale, che ne fanno una tecnica spesso inefficace nell'identificare precocemente, ed in fase reversibile, il danno miocardico indotto dai farmaci chemioterapici.

D'altra parte, la risonanza magnetica (RM) cardiaca rappresenta ormai una metodica diagnostica che si è affermata sia come esame di secondo livello che come standard di riferimento, per la diagnosi, il monitoraggio e la valutazione prognostica di molte malattie miocardiche, prime fra tutte le cardiomiopatie e le malattie infiammatorie del miocardio.

Il valore della RM cardiaca deriva sia dalla possibilità di studiare le patologie cardiache sotto molti punti di vista, quale quello morfologico, funzionale, strutturale e metabolico e sia dall'elevata accuratezza e riproducibilità delle misurazioni fornite.

In particolare, del tutto unica è la sensibilità e l'accuratezza della RM nell'identificazione del danno miocardico focale attraverso la tecnica del "*late-enhancement*" o diffuso attraverso la tecnica del "*T1-mapping*", sia nelle fasi acute che nelle fasi croniche di malattie.

La tecnica del “*late-enhancement*” è stata oramai ampiamente validata sia per lo studio del paziente infartuato che per la valutazione di molte altre patologie quali le miocarditi e le cardiomiopatie; più recentemente in queste stesse patologie è emerso il potenziale valore del “*T1-mapping*”.

Solo di recente alcuni gruppi di ricerca hanno iniziato ad investigare il potenziale della RM cardiaca, ed in particolare delle tecniche di studio del danno miocardico, nell’ambito della cardiotossicità da chemioterapia.

In questa relazione verrà discusso come la RM con le tecniche accennate possa avere grandi potenzialità nello studio del paziente da sottoporre a chemioterapia o in corso di chemioterapia e verranno presentati i pochi, ma promettenti, dati scientifici sul tema recentemente comparsi in letteratura.

Il Tromboembolismo nel Paziente Oncologico

Cenci C, Marchi A, Emmi G, Silvestri E, Prisco D

Patologia Medica, AOU Careggi e Dipartimento di Area Critica Medico-chirurgica, Università di Firenze

Introduzione

L'associazione tra trombosi e cancro è oggetto di studio ormai da due secoli, a partire dalle ricerche pionieristiche dell' internista francese Armand Trousseau (1) e del chirurgo inglese Theodor Billroth (2) nel diciannovesimo secolo. Dalle loro osservazioni emerse rispettivamente che i pazienti oncologici avevano un maggior rischio di sviluppare trombosi (1) e che nella compagine di tali trombi erano presenti cellule neoplastiche, come se il meccanismo della coagulazione potesse in qualche modo favorire la diffusione delle cellule tumorali e lo sviluppo di metastasi (2).

I dati epidemiologici presenti in letteratura mostrano che i pazienti con cancro hanno un rischio da quattro a sette volte più alto di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV) rispetto ai sani (3), con un'incidenza stimata di 1 caso su 200 (4) e che, da un lato, circa il 15% dei pazienti oncologici svilupperanno il TEV, dall'altro, circa il 20% dei pazienti con TEV hanno una neoplasia in atto al momento della diagnosi. Inoltre, nei pazienti con cancro lo sviluppo di TEV incide negativamente sulla prognosi (5), è correlato ad una maggiore ospedalizzazione e frequenza di effetti collaterali conseguenti al trattamento anticoagulante, in particolare il sanguinamento (6-7), ed ad un maggior rischio di recidiva in seguito alla terapia: i risultati di uno studio retrospettivo di 1303 pazienti con TEV sottoposti a terapia anticoagulante orale mostrano che l'incidenza delle recidive era del 27.1 per 100 pazienti/anno tra i soggetti con cancro in fase attiva e 9 per 100 pazienti/anno tra i non affetti da neoplasia ($p=0.003$) (7).

Fattori di rischio per TEV nel paziente oncologico

I fattori di rischio per TEV nei pazienti oncologici comprendono i classici fattori di rischio trombofilico condivisi anche dai pazienti non neoplastici come l'età avanzata, l'etnia afro-americana, il sesso femminile, la presenza di infezioni, la disfunzione renale, l'obesità, i

pregressi eventi tromboembolici (8-10). Vi sono poi fattori di rischio correlati alle caratteristiche della neoplasia, il più importante dei quali è senza dubbio il sito del tumore. È noto infatti che la più alta incidenza di TEV si osserva in pazienti con neoplasia a livello di cervello, pancreas, stomaco, rene, ovaio e polmone, così come in soggetti affetti da mieloma, linfomi e leucemie, in particolare nei primi tre mesi dopo la diagnosi (11,12) ed in rapporto all'estensione della neoplasia ed alla presenza di metastasi (13-14). Anche le terapie antitumorali incrementano il rischio di TEV nei pazienti oncologici: si stima infatti che il rischio tromboembolico aumenti di 2-6 volte in pazienti sottoposti a chemioterapia sistemica rispetto alla popolazione generale (3,14) e che sia strettamente correlato al tipo di farmaco utilizzato. Inoltre, l'utilizzo di terapia di supporto, in particolare l'eritropoietina, aumenta il rischio di eventi tromboembolici così come l'introduzione di cateteri venosi centrali, la chirurgia ed, in generale, l'ospedalizzazione (14-17).

Nei pazienti con cancro si verifica un'alterazione della bilancia emostatica in senso pro-coagulante. Il meccanismo con cui questo accade è molto complesso ma dipende in primo luogo dalla intrinseca proprietà delle cellule neoplastiche di attivare la cascata coagulativa mediante l'espressione di fattore tissutale, la produzione di citochine pro-infiammatorie, la diretta adesione delle cellule tumorali alle piastrine, ai leucociti ed alle cellule endoteliali. Dall'altro lato, le proteine ed i componenti cellulari del processo emostatico possono svolgere diversi ruoli nella neoangiogenesi tumorale e nello sviluppo di metastasi (18,19). Sulla base di queste osservazioni, studi recenti hanno identificato alcuni possibili marcatori plasmatici in grado di individuare i pazienti con cancro a più alto rischio di sviluppare TEV e che possano trarre beneficio da una trombo-profilassi primaria. In uno studio prospettico su pazienti oncologici trattati con chemioterapia (20), l'incidenza del TEV era del 4% nei pazienti con elevata conta piastrinica e dell'1.3% nei soggetti con piastrine normali con un odds ratio di 2.8, ed, analogamente, in un'analisi prospettica di 4405 pazienti oncologici ambulatoriali, il TEV si è verificato in 25 dei 561 pazienti (4,5%) con un'elevata conta basale di globuli bianchi rispetto a 68 dei 3830 (1,8%) che non mostravano leucocitosi ($p < 0,0001$) (21). Anche le concentrazioni plasmatiche di D-dimero e del

frammento di attivazione della protrombina F1+2 si sono dimostrate correlate al rischio di TEV, come dimostrato in uno studio eseguito su pazienti affetti da cancro del colon-retto (22). Inoltre, recenti studi hanno dimostrato che la concentrazione di microparticelle derivate dalle piastrine è correlata alla malignità della neoplasia (23) ed al rischio di trombosi (24), così come la concentrazione dei complessi trombina-antitrombina nei pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia addominale (25), mentre ad oggi la concentrazione di fattore tissutale deve essere considerato un marcatore sperimentale ancora in attesa di standardizzazione, con un potenziale valore predittivo soltanto in tumori selezionati, come il cancro pancreatico (26).

L'individuazione dei fattori di rischio e dei biomarcatori del TEV nei pazienti oncologici ha spinto i ricercatori a creare modelli di stratificazione del rischio tromboembolico allo scopo di identificare i pazienti a più alto rischio che possano beneficiare della terapia profilattica.

Attualmente, il modello più validato è quello proposto nel 2008 da Khorana e coll (27) basato sull'analisi di un totale di 4066 pazienti neoplastici sottoposti a chemioterapia. Il modello, costituito da cinque semplici variabili (sito della neoplasia, conta piastrinica, conta dei globuli bianchi e livelli di emoglobina prima dell'inizio della chemioterapia ed indice di massa corporea), è stato validato in diverse popolazioni di pazienti oncologici, anche molto diverse dalla coorte originale. Recentemente Pabinger e coll (28) hanno aggiunto alle cinque variabili del modello di Khorana i livelli di D-dimero e P-selectina migliorandone il valore predittivo.

Profilassi e terapia del TEV nel paziente oncologico

La prevenzione del TEV nei pazienti oncologici è di vitale importanza alla luce delle difficoltà legate al trattamento della trombosi in questi pazienti, che sono soggetti a maggiori tassi di recidiva e ad una maggiore incidenza di complicanze emorragiche, con impatto negativo sulla prognosi (18). Dai dati della letteratura si evince che, tra i pazienti neoplastici, coloro che beneficiano della tromboprofilassi sono i soggetti sottoposti ad intervento chirurgico, i pazienti ospedalizzati e quelli sottoposti a trattamento chemioterapico, tanto

che le attuali linee guida sconsigliano la profilassi al di fuori di queste condizioni (ACCP 2012) (29).

Le prime evidenze sull'efficacia della tromboprofilassi in pazienti oncologici sottoposti ad intervento chirurgico risalgono agli anni settanta (30). Successivamente, sono stati condotti molti studi volti ad individuare quale fosse la terapia migliore: in particolare, nello studio randomizzato ENOXACAN (31), è stata confrontata l'efficacia di enoxaparina con quella dell'eparina non frazionata (ENF) nel prevenire la trombosi venosa profonda (TVP) in 631 pazienti. I risultati mostrano che il 16.5% dei pazienti hanno sviluppato complicanze tromboemboliche, senza però differenze significative tra i due bracci di trattamento.

Ma a quale dose e per quanto tempo? A questo proposito, Bergqvist e coll (32) hanno confrontato l'efficacia di un basso regime di dalteparina (2500 UI/die) con una dose doppia in 2097 pazienti, di cui il 65% affetti da neoplasia, sottoposti ad intervento chirurgico, evidenziando come dosi maggiori di farmaco conferiscano una maggior protezione senza incremento degli eventi emorragici. Gli stessi autori hanno successivamente dimostrato nel trial ENOXACAN II (33) che una profilassi di più lunga durata (4 settimane) con enoxaparina era più efficace di una terapia a breve termine (1 settimana) in pazienti sottoposti a chirurgia per neoplasia addominale o pelvica, con un'incidenza di TVP del 4.8% nel secondo gruppo di pazienti rispetto al 12% nel primo gruppo. Ad oggi, non sono disponibili studi *ad hoc* sulla tromboprofilassi in pazienti neoplastici ospedalizzati per cui le evidenze in questa categoria di pazienti deriva dall'analisi dei numerosi trial clinici condotti su pazienti internistici. In particolare, nello studio MEDENOX (34) i pazienti erano randomizzati a ricevere enoxaparina 40 mg/die o placebo per 6-14 giorni ed i risultati di un'analisi post-hoc del trial dimostrano una riduzione del 50% del TEV nel sottogruppo di 158 (14.3%) pazienti neoplastici (35). Viceversa, molti sono gli studi sulla profilassi del TEV nei pazienti neoplastici sottoposti a chemioterapia, seppur con risultati contrastanti: in particolare, i risultati dei recenti studi PROTECHT (36) e SAVE-ONCO (37), si sono dimostrati a favore dell'utilizzo di profilassi con eparina a basso peso molecolare (EBPM) durante chemioterapia.

Le attuali linee guida della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET) (38) raccomandano l'utilizzo profilattico di EBPM o fondaparinux in pazienti oncologici se ospedalizzati, se sottoposti ad intervento chirurgico per una durata di almeno 7 giorni, e fino a 4 settimane per interventi di chirurgia maggiore addominale o pelvica, mentre, nei pazienti sottoposti a chemioterapia, solo se affetti da tumore polmonare, gastrointestinale o mieloma multiplo in terapia con talidomide, lenalidomide in associazione ad ormonoterapia ad alte dosi.

Per quanto riguarda il trattamento del TEV acuto nei pazienti oncologici, l'approccio è analogo a quello consigliato per la popolazione generale, ovvero dosi terapeutiche di ENF o EBPM per almeno cinque giorni (30). Tra le due menzionate possibilità terapeutiche, i dati della letteratura dimostrano una maggior efficacia, sia in termini di riduzione della mortalità, che nella sicurezza, dell'EBPM il cui utilizzo permette inoltre di trattare i pazienti al proprio domicilio. L'impiego del fondaparinux, che ha efficacia e sicurezza comparabile a quello delle eparine nella popolazione generale, non ha invece studi specificamente condotti nei pazienti con neoplasia (39). Le attuali linee guida (40) consigliano di preferire l'EBPM anche per la prosecuzione della terapia, al posto dei dicumarolici. L'uso della terapia anticoagulante orale nei pazienti oncologici è problematica in quanto vi è difficoltà nel mantenere l'INR all'interno del range terapeutico, con conseguente aumento del rischio di recidive e di sanguinamento, vi è frequentemente la necessità di sospendere il trattamento per l'esecuzione di manovre invasive e vi è una scarsa compliance per vomito o cachessia (30). Diversi studi clinici hanno confrontato l'efficacia dell'EBPM con quella di warfarin per la terapia a lungo termine e la prevenzione delle recidive in pazienti con cancro. In particolare, nello studio CLOT (41), 676 pazienti affetti da neoplasia e TEV acuto sono stati randomizzati a ricevere dalteparina ad una dose di 100 UI/kg due volte al giorno seguita da terapia anticoagulante orale con warfarin o dalteparina per altri sei mesi (150 UI/kg una volta al giorno dopo il primo mese) ed i risultati dimostrano che l'incidenza di recidive è stata del 9% nel braccio dalteparina e del 17% nel braccio warfarin ($p=0.002$), senza differenze significative in termini di sanguinamento

o di mortalità tra i due gruppi. Posto che l'EBPM sia la terapia da preferire, vi è ancora oggi incertezza sulla durata del trattamento che, secondo le attuali linee guida dell'ACCP (40) deve essere di almeno 3 mesi (grado IB), ma può essere prolungato sulla base del rischio clinico individuale (grado IC). Un altro punto oscuro è rappresentato dalla gestione delle recidive di TEV durante la terapia anticoagulante: le poche evidenze in letteratura e l'esperienza clinica suggeriscono di shiftare verso le EBPM se il paziente sta assumendo warfarin o di aumentare la dose di EBPM se già in trattamento con questi farmaci (18). Infine, tra pochi mesi avremo a disposizione i nuovi farmaci anticoagulanti orali che offrono il vantaggio di maggior maneggevolezza e sicurezza rispetto ai dicumarolici. Tuttavia, con l'eccezione di un piccolo studio di fase II intrapreso su apixaban in pazienti con cancro sottoposti a chemioterapia (42), nei trial di fase III condotti per testare l'efficacia dei nuovi farmaci, i pazienti con cancro costituivano una piccola percentuale della popolazione arruolata per cui non è possibile estendere a questa categoria di pazienti i risultati ottenuti.

Sono necessari, pertanto, ulteriori studi volti a chiarire meglio la complessa patogenesi del TEV nei pazienti oncologici così da poter individuare nuovi target terapeutici ed impostare un approccio personalizzato.

Bibliografia:

- 1) Trousseau A. Phlegmasia Alba Dolens. Clinique Médicale de l'Hotel Dieu de Paris, 2nd ed., vol. 3. Paris: JB Baillière. 1865; 659-712.
- 2) Billroth T. Lectures on surgical pathology and therapeutics: a handbook for students and practitioners. 8th ed. London: The New Sydenham Society. 1878; 1877-1878.
- 3) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embol-ism: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2000; 160: 809-815.

- 4) Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 117-121.
- 5) Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343: 1846-1850.
- 6) Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 316-324.
- 7) 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 normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078-3083.
- 8) Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2339-2346.
- 9) Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenia cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 484-490.
- 10) Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415-3420.
- 11) Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4839-4847.
- 12) Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-722.

- 13) Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 9-23.
- 14) Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in large cohort of 66329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 529-535.
- 15) Akl EA, Karmath G, Yosunico V, et al. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006468.
- 16) Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299:914-924.
- 17) Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243:89-95.
- 18) Falanga A, Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hämostaseologie* 2012; 32: 115-125.
- 19) Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 49-60.
- 20) Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005;104:2822-2829.

- 21) Connolly GC, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Leukocytosis, thrombosis and early mortality in cancer patients initiating chemotherapy. *Thromb Res* 2010;126:113-118.
- 22) Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2009;27:4124-4129.
- 23) Toth B, Liebhardt S, Steinig K et al. Platelet-derived microparticles and coagulation activation in breast cancer patients. *Thromb Haemost* 2008; 100: 663-669.
- 24) Trappenburg MC, van Schilfgaarde M, Marchetti M, et al. Elevated procoagulant microparticles expressing endothelial and platelet markers in essential thrombocythemia. *Haematologica* 2009; 94: 911-918.
- 25) Falanga A, Ofori FA, Cortelazzo S, et al. Preliminary study to identify cancer patients at high risk of venous thrombosis following major surgery. *Br J Haematol* 1993; 85: 745-750.
- 26) Khorana AA. Risk assessment for cancer-associated thrombosis: what is the best approach? *Thrombosis Research* 2012; 129: S10-S15.
- 27) Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-4907.
- 28) Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116:5377-5382.
- 29) Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians

evidence-based clinical practice guidelines. CHEST 2012; 141:Suppl e195S-e226S.

- 30) Falciani M, Imberti I, Prisco D. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: an update. Intern Emerg Med 2006; 1: 273-278.
- 31) ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. Br J Surg 1997; 84: 1099-1103.
- 32) Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. Br J Surg 1995; 82: 496-501.
- 33) 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: 975-980.
- 34) 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. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med 1999;341: 793-800.
- 35) Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. Blood Coagul Fibrinolysis 2003; 14: 341-346.
- 36) Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. 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;10:943-949.

- 37) Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 601-609.
- 38) Siragusa S, Armani U, Carpenedo M, et al. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res* 2012;129:171-176.
- 39) Van Doornaal FF, Raskob GE, Davidson BL, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: subgroup analysis of the Matisse clinical trials. *Thromb Haemost* 2009; 101: 762-769.
- 40) 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 Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST* 2012; 141:Suppl e419S-e494S.
- 41) Lee AY, Levine MN, 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.
- 42) Levine MN, Liebman H, Escalante CP, et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 807-814

Thromboembolic Events Associated with Anti Egfr Agents

Sandro Barni and Fausto Petrelli

Department of Oncology, Azienda Ospedaliera Treviglio-Caravaggio (BG)

Targeted therapies are seldom the cause of cardiovascular toxicities, mainly represented by hypertension, arterial and venous thromboembolic events (ATEs and VTEs). These side effects are associated more frequently with anti-angiogenetic agents targeting vascular endothelial growth factor pathway (VEGF).

Epidermal growth factor receptor (EGFR) is frequently over expressed in many types of human malignancy and may be associated with prognosis, disease stage and survival. EGFR represents an attractive target for cancer therapy. There are two class of such agents that inhibit EGFR signaling: monoclonal antibodies(MoAbs) (cetuximab and panitumumab), and tyrosine kinases inhibitors(TKIs) (erlotinib and gefitinib). They are associated with rare cardiovascular events and these events are generally poor reported in clinical trials.

Therefore pooling the available data from randomized clinical trials is one of the best way to calculate the overall relative risk (RR) of thromboembolic events (ATEs and VTEs) in patients treated with anti-EGFR (MoAbs and TKIs) in prospective randomized trials.

We performed a systematic review and meta-analysis to calculate the RR of any VTEs and ATEs in patients treated with anti-EGFR agents compared to those treated in control arms. Statistical analyses were conducted to calculate the summary incidence, RRs and 95% confidence intervals (CIs) by using either random effects or fixed effect models according to the heterogeneity of the included studies.

A total of 13 studies (7611 patients) was selected for this meta-analysis. The associated RRs of VTEs (11 studies comprising 7073 patients) and ATEs (5 studies consisting of 3030 patients) were 1.32 (95% CI 1.7–1.63; P=.01) and 1.34 (95% CI.94–1.9; P=.11) compared with control patients. The analysis of VTEs was also stratified by class of agents: MoAbs (RR 1.34; P=.01) and oral TKIs (RR 1.16; P=.65). Overall the absolute risk of VTEs with cetuximab or panitumumab was about 6%.

The risk is not time-related, and in fact it does not increase with the duration of treatment increase in experimental arms. The risk is higher and also significant when cetuximab and panitumumab are combined with cisplatin.

In conclusion anti-EGFR agents are associated with a significant increase in the risk of VTEs. In particular, the risk is significant only with cetuximab and panitumumab in settings where these drugs are currently approved. The pathogenesis is unknown but is probably due to the interference with the angiogenic pathways or to the additional vascular toxicity of chemotherapies (e.g cisplatin). Follow up of patients and monitoring of sign and symptoms of vascular adverse events have to be implemented when these agents are associated to conventional chemotherapy.

Inflammation, immunity and cardiotoxicity

Mario Milco D'Elios

*Patologia Medica, AOU Careggi, Dipartimento di Medicina Interna,
Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italy*

The immune system has evolved in order to defend the host from pathogens in the most effective way. However an inappropriate response, in terms of duration and type of reaction, may result in immunopathology. During the last year it has been highlighted that a common type of immunopathological response underlies both atherosclerosis- and cancer-related inflammation.

In atherosclerosis not only T helper 1 cells (Th1), producing interferon gamma (IFN γ) and tumour necrosis factor alpha (TNF α), drive inflammation but also T helper 17 cells (Th17), producing interleukin-17 (IL-17) and IL-21. Furthermore, T cells isolated from human atherosclerotic lesions help both monocyte matrix metalloproteinase (MMP)-9 and tissue factor (TF) production as well as chemokine expression by human venular endothelial cells (HUVECs), as CXCL-9, CCL-20, CCL-4, CCL-2, ICAM-1, and VCAM-1. Plaque-derived T cells produce IL-17 in response to CpPLD. Moreover, CpPLD-specific CD4(+) T lymphocytes display helper function for monocyte MMP-9 and TF production.

On other hand, in patients with distal gastric adenocarcinoma, tumor infiltrating lymphocytes (TILs) produce IL-17, show poor cytolytic activity while express helper activity for monocyte MMP-2, MMP-9 and VEGF production, thus drive Th17 inflammation.

Taken together, these results suggest that inflammation, whether not tightly regulated, may contribute to pathology in both atherosclerosis and cancer rather than be protective.

Il percorso del paziente cardiooncologico

Gabriele Castelli

*SOD Cardiologia Generale 1, Azienda Ospedaliera-Universitaria
Careggi, Firenze*

Abstract: Il peso epidemiologico delle complicanze cardiovascolari in corso di malattia neoplastica e degli effetti secondari di competenza cardiologica che le terapie antineoplastiche farmacologiche e non farmacologiche possono determinare è in progressiva crescita. Ciò deriva da una parte dal continuo incremento di complessità dei trattamenti in questione, dall'altra dal beneficio in termini di sopravvivenza che essi assicurano in misura crescente, smascherando in questo modo le possibili ricadute in termini di effetti collaterali a distanza. A ciò si aggiunge anche la sempre maggiore attenzione a queste problematiche da parte dei Cardiologi e degli Oncologi. Tale attenzione stimola le Società Scientifiche e le strutture istituzionali a prevedere percorsi specifici per i pazienti cardiooncologici, con un'ottica che deve tener conto in primo luogo degli aspetti preventivi. In previsione di una terapia antineoplastica potenzialmente cardiotossica assumono perciò importanza la quantificazione del rischio cardiovascolare e del potenziale cardiotossico della terapia stessa; ciò si realizza mediante una valutazione clinico-strumentale di base (visita cardiologica, ECG, ecocardiogramma) e mediante indicatori di danno e di impegno miocardico quali troponina e BNP. A questo si aggiungono ovviamente anche le opportune considerazioni sul possibile coinvolgimento cardiaco diretto nell'evoluzione della neoplasia. Nel paziente cardiopatico noto, in particolare in presenza di disfunzione ventricolare sinistra preesistente, andrà verificata con metodiche adeguate la stabilità pre-chemioterapia della patologia cardiaca. In tutti i casi la programmazione dei controlli avverrà, in elezione, con cadenze differenziate in rapporto alla presenza o meno di cardiopatia, al tipo di terapia antineoplastica effettuata ed all'evoluzione clinica, e quindi con tempi e modalità schematizzate in protocolli specifici ma adattate al singolo caso clinico. Il percorso del paziente cardiooncologico si deve svolgere sempre tenendo presente che il recupero di eventuali danni della funzione ventricolare sinistra e

la riduzione degli eventi si ottengono tanto più facilmente quanto più precocemente la disfunzione cardiaca viene diagnosticata e quanto più rapidamente una terapia adeguata viene impostata; quest'ultima non differisce dalla terapia di base dello scompenso cardiaco, pertanto ACE-inibitori/ARB e betabloccanti hanno un ruolo primario anche in questo contesto. In caso di evoluzione verso una franca cardiomiopatia, verranno messi in atto tutti i provvedimenti diagnostico-terapeutici opportuni secondo percorsi che ricalcano quelli del paziente con cardiomiopatia dilatativa non secondaria ad antineoplastici, fino alla possibilità estrema del trapianto cardiaco (in presenza di adeguata remissione della malattia neoplastica). Tutte le fasi del percorso del paziente cardiooncologico devono vedere una stretta collaborazione fra gli specialisti (in primo luogo l'Oncologo ed il Cardiologo) interessati alla gestione dei complessi problemi clinici che di volta in volta si possono presentare, al fine di valutare in modo integrato le eventuali variazioni che si rendano necessarie nei programmi diagnostici e nei protocolli terapeutici oncologici e cardiologici.

Management of Cardiac Comorbidities in Onco-Hematology

Giuseppe Saglio

Department of Oncology, University of Turin

In recent years, significant improvements in the survival of patients affected by hematologic malignancies have been achieved. In some cases, the overall survival of the patients is now approaching that of a matched population without disease and these results have enhanced the need to limit the toxicities of the therapies needed to achieve the best therapeutic goals. Cardiotoxicity remains one of the major problems associated to the therapies used in hematologic malignancies, but whereas the toxicities related to intensive chemotherapy and radiotherapy cancer treatment are common to those encountered in the treatment of many other solid tumors, different types of cardiotoxicity may be observed when approaches of molecular targeted therapies are used, like that with tyrosine-kinase inhibitors. With respect to other types of anticancer therapy, these drugs are generally used for very long periods of time, theoretically indefinitely, and therefore long-term as well as short term effects should be carefully monitored for a long period of time after start of therapy. A typical example of this kind of problems can be represented by the experience that we are accumulating with the long-term use of the TKI therapy in patients affected by Chronic Myelogenous Leukemia. ABL, the oncogene activated in CML, has a key role in cardiac development. Therefore cardiotoxicity following treatment with the ABL inhibitors like imatinib, nilotinib or dasatinib is theoretically possible and, in addition KIT inhibition could contribute to the mechanisms underlying some of the cardiac effects observed in TKI-treated patients. Recently, there have been several reports of ischemic heart disease (IHD) as well as peripheral arterial occlusive disease (PAOD) in patients with chronic myeloid leukemia, treated with TKI, in particular with nilotinib. It is not yet known whether additional differences in kinase inhibitory properties among the TKIs may lead to clinical differences in cardiotoxicity. These events are usually caused by atherosclerosis, which is a systemic disease. The prevalence of IHDs and PAOD increases with age and is

associated with common cardiovascular risk factors including: hypercholesterolemia, hypertension, diabetes, smoking, family history, and pre-existing vascular disease. In CML patients treated with dasatinib, some patients had reversible elevated right ventricular systolic pressure and showed an elevation in the level of pro-brain (B-type) natriuretic peptide without changes in ejection fraction, suggesting the possibility of dasatinib-related pulmonary arterial hypertension (PAH). PAH was reversible in all cases upon dasatinib discontinuation, but monitoring for signs of PAH is advisable with long-term dasatinib treatment and has been added as a precaution in the dasatinib label. In conclusion, several practical considerations may be drawn from current data in patients treated with TKIs and will be reported, but, given the long duration of therapy with BCR/ABL inhibitors, the first action should be represented by the selection of the appropriate TKI to be used, mainly taking into account the patient's medical history.

Management of Cardiac Disease in Cancer

Daniel J. Lenihan

*Division of Cardiology, Vanderbilt University Medical Center,
Nashville, TN, USA*

Abstract: The impact of cardiac disease in cancer patients can be profound. Frequently the choices for cancer treatment are altered as a result of pre-existing cardiac disease and the aggressiveness of cancer treatment are typically changed if cardiac disease is encountered. Optimal strategies for detection, treatment, and prevention of cardiac disease encountered in cancer patients will be reviewed and effective therapy to allow life-saving cancer treatment to continue will be emphasized. Additionally, strategies to enhance cooperation between the disciplines will be outlined and encouraged.

Cardio-oncology: what cardiologists should know

Mohamed Bamoshmoosh, MD

Centro Oncologico Fiorentino, Firenze, Italy

The existence of a cardiac damage after chemotherapy (CRCD chemotherapy related cardiac dysfunction) in addition to the already known gastrointestinal, dermatological and myeloproliferative complications dates back to the 70s with the early works of von Hoff. Over time, the recognition of a CRCD after a cancer therapy has been growing not only for the refinement of diagnostic tools, but also for the increase of survivors. In fact follow-up studies have shown that for certain cancers the 5-year survival is greater than 80% with peaks that can reach 97% of the cases. However follow-up studies showed also that survivors frequently experience a CRCD: 50% may have some cardiac dysfunction, 40% arrhythmias and 5% a frank heart failure.

The extent of CRCD depends not only on the type of the chemotherapy drug used and its way of administration, but also to some subjective factors, such as age, gender, physical inactivity, smoking, hypertension, and obesity, which favor the onset of both cardiac diseases and cancer, respectively the first and the second leading cause of mortality in Western countries.

Chemotherapy drugs can cause CRCD to the cardiovascular system at different levels: on the coagulation system, conduction pathways, pericardium, at the level of peripheral vascular resistance and especially by damaging the myocytes.

Cardiologists while evaluating patients in treatment with chemotherapeutic drugs (acute CRCD) or who were in oncological treatment (chronic early or late-onset CRCD) should look for cardiac dysfunction, arrhythmias, and hypertension. CRCD can be unmasked simply with the use the electrocardiogram as well as with advanced cardiac imaging tools like equilibrium radionuclide angiocardigraphy (ERNA) or magnetic resonance imaging (MRI). ERNA has important limitations related to radiation and that it cannot be used for a routine follow-up. On the other side MRI limitations are related to costs and that it is found only in a few specialized centers. Biomarkers to study

CRCD are widely used (troponins, NT-pro BPN, biomarkers for the third order pathophysiologic and neurophysiologic imaging).

Echocardiography is currently the standard and main method to study CRCD because it is easy, cheap, free from radiation. In addition echocardiography provides information regarding the valves and the pericardium. With echocardiography it is possible to study the systolic as well diastolic function of the left and right ventricle. The introduction of recent tools like Tissue Doppler Imaging Technique, Speckle Tracking, and 3D echocardiography improved the performance of echocardiography to detect CRCD.

It is however important that cardiologists know that the cardiac evaluation of the oncological patient must not increase costs, patient anxiety and be a cause to interrupt an essential treatment.

Rischio di cardiotoxicità e cardioprotezione: una visione integrata per un percorso condiviso

A. Bonzano

Cardiologia, Istituto di Ricerca e Cura del Cancro, Candiolo, Torino

Il danno cardiaco da chemioterapici si sta delineando come una delle sfide della moderna oncologia. I meccanismi d'azione di determinati anticorpi monoclonali (tipo il trastuzumab) sulla cellula tumorale coinvolgono recettori comuni con la cellula muscolare cardiaca (ad es. il recettore HER2). Il miocita spesso è già stato sottoposto a precedenti trattamenti combinati (antracicline) che con un danno da stress ossidativo a livello mitocondriale determinano un progressivo deterioramento della sua funzione contrattile, solo in parte reversibile (multiple hit theory). Ovviamente il danno è ancora più importante se si realizza su un cuore già alterato da ipertrofia e/o dilatazione provocate da ipertensione arteriosa, con lesioni ateromasiche delle arterie coronarie provocate dall'ipercolesterolemia, o dalla coesistenza di malattie valvolari.

Da questa premessa parte l'esigenza di uno studio accurato della presenza ed entità di fattori di rischio e cardiopatie preesistenti prima di intraprendere terapie potenzialmente cardiotossiche. Anche la genetica può dare informazioni sul rischio di sviluppo di danno miocardico. In casi selezionati, i noti markers di danno miocardico sono utili per identificare soggetti a rischio di sviluppare cardiotoxicità. Esistono iniziali segnalazioni, da confermare con studi randomizzati controllati, che una terapia medica adeguata è in grado di limitare i danni in corso di chemioterapie grazie alle strategie volte alla cardioprotezione. In questo ambito, alcuni autorevoli studi sperimentali (i cui risultati per ora non possono essere trasferiti all'uomo) dimostrano che una serie di sostanze vegetali (phytochemicals, ad esempio estratti di Centella Asiatica o curcumina) svolgono una azione antiossidante e contro la formazione di radicali liberi se somministrate preventivamente a terapie cardiotossiche.

A partire da farmaci ampiamente collaudati come le statine, che recentemente hanno avuto delle conferme nel limitare l'evoluzione verso lo scompenso in pazienti trattati con trastuzumab, si prendono

in considerazione ACE inibitori e betabloccanti, utili nella disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, per favorire una regressione del danno funzionale. Anche nella terapia dell'ipertensione in pazienti con tumore renale trattati con inibitori della tirosinchesinasi come il sunitinib, un controllo assai accurato dei valori pressori promette una prognosi migliore e una riduzione delle complicanze vascolari.

Un altro punto importante nella cardioprotezione è il progressivo rilievo che determinati fattori di rischio cardiovascolare (obesità, sedentarietà, fumo, diabete, ipertensione) hanno probabilmente un ruolo anche nella genesi di determinati tumori. Pertanto le strategie di prevenzione cardiovascolare volte alla correzione dei fattori di rischio modificabili tende ad assumere una importanza progressiva anche nella prevenzione oncologica. L'attività fisica regolare, un equilibrio pressorio e metabolico ottimale sono obiettivi sia per il cardiologo che per l'oncologo, la cui collaborazione per percorsi condivisi è una prospettiva sempre più auspicabile.

Rischio di cardiotoxicità e cardioprotezione: una visione integrata per un percorso condiviso

Luisa Fioretto, Francesca Martella

Dipartimento Oncologico Ospedaliero, Azienda Sanitaria Firenze

La patologia cardiovascolare e quella oncologica rappresentano le due prime cause di morte e morbidità nella popolazione generale. Risulta intuitivo come oncologo e cardiologo si trovino frequentemente nella condizione di dover eseguire una valutazione prognostico/terapeutica per il singolo paziente che tenga conto di entrambe le problematiche. Sempre più spesso è richiesto un attento bilancio rischi/benefici rispetto ad un trattamento oncologicamente efficace ma potenzialmente cardiotossico.

È ormai acquisito come le comorbidità dei pazienti oncologici, non correttamente gestite, impattino significativamente sulla prognosi, indipendentemente sia dal tipo di tumore che dallo stadio di malattia considerato (1, 2). Pazienti con vasculopatie periferiche, cardiopatie pregresse significative (scompenso o IMA nei 12-18 mesi precedenti) o soggetti all'utilizzo cronico di ASA, sono stati generalmente esclusi a priori dagli studi oncologici che hanno portato successivamente alla registrazione di farmaci efficaci in varie neoplasie e stadi, ma caratterizzati da profili di tossicità ad impatto cardiovascolare (bevacizumab, sunitinib, trastuzumab).

Nella pratica clinica, questo tipo di pazienti, con l'invecchiamento della popolazione generale e con il miglioramento dei trattamenti cardiovascolari nelle fasi acute e croniche di malattia, divengono sempre più numerosi e spesso, con la collaborazione tra oncologo e cardiologo, possono ricevere i trattamenti oncologici suddetti, senza impatti negativi sul profilo cardiovascolare.

Diversamente in alcuni casi, l'importanza della compromissione cardiovascolare può rendere non utile, in una economia di bilancio costo/beneficio nel singolo paziente, l'impiego di un trattamento oncologico seppure efficace.

Dal 2010 il Cardiovascular Toxicities Pannel del National Cancer Institut raccomanda la valutazione preterapia dei livelli pressori e la stratificazione dei pazienti candidati a trattamenti antiangiogenetici in

gruppi di rischio al fine di prevenire le tossicità ipertensione-correlate e di monitorizzare l'andamento pressorio, soprattutto nei primi cicli di terapia e nei soggetti più giovani, ove l'evento è meno atteso e potenzialmente più dannoso (3).

Nell'ambito del setting dei trattamenti adiuvanti la potenziale cardiotossicità di alcuni farmaci (quali antracicline, trastuzumab, fluoropirimidine, taxani), mentre richiede raramente una cardioprotezione farmacologica, impone lo sviluppo e l'applicazione, di concerto con il cardiologo, di un attento e specifico programma di sorveglianza a breve e lungo termine.

A ulteriore conferma della necessità di una visione integrata è l'acquisizione che molti dei fattori di rischio per lo sviluppo o l'evoluzione delle neoplasie sono comuni a quelli della patologia cardiovascolare, quali l'obesità, l'abitudine al fumo, l'assunzione di alcool. Il monitoraggio e la gestione degli stessi potrebbero essere integrati nei programmi di follow up oncologico, con un'impatto sociale potenzialmente esponenziale.

In tal senso, l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), in analogia a quanto già promosso dall'American Society of Clinical Oncology (ASCO) in termini di Survivorship Care Plan, ha recentemente realizzato specifici Moduli di Programmazione del Follow up, che comprendono sia gli aspetti di sorveglianza a lungo termine con particolare riferimento alla cardiotossicità, che aspetti legati all'adozione di corretti stili di vita (4).

Alcuni gruppi americani, hanno proposto un algoritmo di valutazione del paziente oncologico nel quale, il cardiologo e l'oncologo si confrontano dopo aver valutato disgiuntamente il paziente (5).

In un'ottica di ottimizzazione sia delle risorse economiche che delle tempistiche di esecuzione, piuttosto che estendere la valutazione cardiovascolare a tutti i pazienti candidabili a farmaci potenzialmente cardiotossici, potrebbe essere utile da parte del cardiologo sviluppare una scheda raccolta dati che consenta all'oncologo di selezionare i pazienti da inviare alla valutazione cardiologica prima della decisione terapeutica.

Complementare a tale ipotesi è la necessità di realizzare un ambulatorio di cardioncologia cui far afferire i pazienti selezionati

sulla base dei criteri condivisi, da cui derivi una valutazione cardiovascolare finalizzata alla decisione oncologica.

In quest'ottica, il nostro Dipartimento Oncologico, in collaborazione con quello Cardiologico, ha avviato da tempo un percorso di collaborazione che ha previsto: da un lato incontri sistematici interdisciplinari di confronto, volti alla costruzione di una base culturale comune e di percorsi condivisi, dall'altro la realizzazione di un ambulatorio di cardioncologia dedicato.

Bibliografia

- 1) Eur J Heart Fail 2001.
- 2) Piccirillo, JF; JAMA 2004.
- 3) Maitland ML; JNCI 2010.
- 4) AIOM – Progetto speciale Follow up, Riabilitazione e Fertilità, ottobre 2012.
- 5) Albini A; JNCI 2010.

Long-term protective effects of the angiotensin receptor blocker Telmisartan on Epirubicin-induced inflammation, oxidative stress and myocardial dysfunction

Giovanni Mantovani¹, Mariele Dessì¹, Alessandra Piras², Clelia Madeddu¹, Laura Orgiano¹, Christian Cadeddu², Giorgia Antoni¹, Giuseppe Mercurio²

Department of Internal Medical Sciences: ¹Service of Medical Oncology and ²Cardiovascular Diseases, University of Cagliari, Italy

Background. Chronic inflammation, oxidative stress and the renin-angiotensin system (RAS) play a significant role in chemotherapy-induced cardiotoxicity (CTX). Telmisartan (TEL), an antagonist of the angiotensin II type-1 receptor, reduces anthracycline (ANT)-induced CTX.

Methods: A phase II placebo (PLA)-controlled randomized trial was carried out to assess the role of TEL in the prevention of cardiac subclinical damage induced by epirubicin (EPI). Forty-nine patients (mean age \pm SD, 53.0 \pm 8 years), cardiovascular disease-free with cancer at different sites and eligible for EPI-based treatment, were randomized to one of two arms: TEL n=25; PLA n=24. A conventional echocardiography equipped with Tissue Doppler imaging, strain and strain rate (SR) was performed, and serum levels of proinflammatory cytokines, IL-6 and TNF- α , and oxidative stress parameters, reactive oxygen species (ROS) and glutathione peroxidase were assessed. All assessments were carried out at baseline, after every 100 mg/m² EPI dose and at 6, 12 and 18-month follow-up (FU).

Results: A significant reduction in the SR peak in both arms was observed at t₂ (cumulative dose of 200 mg/m² EPI) in comparison to t₀. Conversely, at t₃, t₄ (300, 400 mg/m² EPI), 6, 12 and 18-month FU, the SR increased reaching the normal range only in TEL arm, while in the PLA arm SR remained significantly lower as compared to t₀. The differences between SR changes in PLA and TEL arms were significant from 300 mg/m² EPI (t₃) up to 18 month-FU. IL-6 increased significantly in the PLA arm at t₂ compared to t₀, but remained unchanged in the TEL arm. ROS levels also increased significantly at t₂ vs. baseline in the PLA arm, while remained

unchanged in the TEL arm. The mean change in ROS and IL-6 at t_2 was significantly different between the two arms. At 3, 6, 12 and 18 month-FU, ROS and IL-6 decreased in comparison to t_2 in the PLA arm, while remained low in TEL arm.

Conclusions: Our results suggest that TEL is able to reverse acute EPI-induced myocardial dysfunction and maintain a normal systolic function up to 18 month-FU. These effects are likely due to two different mechanisms, RAS blockade and prevention of chronic inflammation/oxidative stress.

References:

- 1) Key words: Epirubicin-induced cardiotoxicity; cytokines; oxidative stress.
- 2) This study was partially funded by AIRC (Associazione Italiana Ricerca per il Cancro)- project number 8679.

Beta blockers and the NO/cGMP/PKG pathway in cardiac dysfunction

Carlo Gabriele Tocchetti

Division of Cardiology, National Cancer Institute, Pascale Foundation, Naples, Italy

The paradigm of providing support for the failing heart is based on mainly 2 approaches: enhancing myocardial performance while relieving the work load. The vast majority of inotropic agents used in clinical practice rely on enhancing cAMP and PKA to stimulate activator Ca^{2+} and increase myocytes contractility. However, this approach is less effective in failing hearts due to the well-known down-regulation of β -adrenergic signalling in this syndrome. More importantly, long term administration of PKA stimulators (β -agonists and PDE3 inhibitors) has proven to increase mortality via higher incidence of arrhythmias and cardiac cell death. Therefore, beta-blockers are a first-line therapy in chronic HF, as the excess of catecholaminergic stimulation which takes place in the early stages of heart failure in order to provide support is detrimental for myocytes function in the long term. However, modulating β -AR signaling in some alternative way to increase particular effects of adrenergic stimulation can be beneficial for the failing heart. Interestingly, both β -adrenergic receptor (β -AR) uncoupling (or desensitization), and downregulation, are mechanisms put in place to protect the heart from the catecholaminergic surge.

The levels of cAMP generated upon β -AR stimulation are modulated by phosphodiesterases. PDE3 plays the main role in catabolizing cAMP, and it has been a target for HF drugs (i.e. milrinone). Inhibiting PDE3 is beneficial only in the acute setting, since in the long term this strategy has the same drawbacks of chronic β -stimulation, leading to increased mortality. On the other hand, myocardial inhibition of a different PDE, namely PDE5, which controls the levels of cGMP, has been shown to blunt β -stimulated contractility in dogs, mice and humans. The increase of cGMP/PKG signalling achieved with PDE5 inhibition with sildenafil acts as a brake with negligible effects in basal conditions, but it can counter

cardiac stress conditions, and can be envisioned as an alternative therapeutic strategy in HF.

In the myocardium, cGMP is produced by particulate GC, activated by ANP and BNP signaling, and by nitric oxide (NO) activation of soluble GC. NO donors have been employed to relieve the workload in decompensated hearts for decades, allowing satisfactory control of HF patients.

New beta blockers which can stimulate the beta 3 isoform (linked to NO production) can be envisioned as an important pharmaceutical tool against any kind of LV dysfunction, including cardiac dysfunction produced by anticancer drugs.