



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**RELAZIONE DA PRESENZA DI
DANNO D'ORGANO
CARDIACO SUBCLINICO E
INCIDENZA DI EVENTI
CARDIOVASCOLARI NELLE
PAZIENTI AFFETTE DA
CARCINOMA MAMMARIO**

Relatore: Chiar.mo Prof.
Federico Guerra

Tesi di Laurea di:
Federico Gullì

A.A. 2019/2020

Sommario

1.INTRODUZIONE.....	1
1.1 CARDIOTOSSICITA' DA CHEMIOTERAPICI	1
1.1.1 DEFINIZIONE DI CARDIOTOSSICITA'	1
1.1.2 EPIDEMIOLOGIA E DIMENSIONI DEL PROBLEMA.....	1
1.1.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE.....	4
1.1.4 MODELLI DI CARDIOTOSSICITA'	6
1.1.5 ALTRI CHEMIOTERAPICI CARDIOTOSSICI	13
1.2 INDAGINI STRUMENTALI	15
1.2.1 L'ELETTROCARDIOGRAMMA.....	15
1.2.2 BIOMARCATORI	16
1.2.3 TECNICHE DI IMAGING	17
1.2.4 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE(MRI)	23
1.2.5 SCINTIGRAFIA CON RADIONUCLIDI(MUGA).....	23
1.3 APPROCCI PREVENTIVI.....	23
2. SPERIMENTAZIONE.....	26
2.1 BACKGROUND E SCOPO DELLO STUDIO.....	26
2.2 MATERIALI e METODI.....	27
2.2.1 POPOLAZIONE E ARRUOLAMENTO	27
2.2.2 RACCOLTA DATI.....	28
2.2.3 ECOCARDIOGRAFIA.....	30
3 RISULTATI	31
3.1 CARATTERISTICHE POPOLAZIONE GENERALE	31
3.2 ANALISI ECOCARDIOGRAFICA	36
4 DISCUSSIONE.....	44
5. CONCLUSIONI.....	46

1.INTRODUZIONE

1.1 CARDIOTOSSICITA' DA CHEMIOTERAPICI

1.1.1 DEFINIZIONE DI CARDIOTOSSICITA'

Per quanto apparentemente intuitiva, la definizione di “cardiotossicità” non è priva di controversie.

L'NCI definisce la “cardiotossicità da chemioterapici” come la tossicità che coinvolge il cuore in seguito a trattamento chemioterapico, dovuto ad effetti diretti del farmaco o ad effetti indiretti (ad esempio stati trombotici o alterazioni del flusso emodinamico).

Più specifica è la definizione del Cardiac Review and Evaluation Committee, adoperata nelle Guidelines ESMO per la gestione della cardiotossicità, secondo la quale si parla di cardiotossicità da chemioterapico in presenza di una o più delle seguenti condizioni:

- riduzione della FEVS (frazione di eiezione del ventricolo sinistro) globalmente o riguardante principalmente il setto interventricolare
- segni o sintomi di scompenso cardiaco
- riduzione della FEVS di almeno 5% ad un valore $<55\%$, in presenza di segni o sintomi di scompenso cardiaco
- riduzione della FEVS di 10% ad un valore $<55\%$ in pazienti asintomatici. [1]

Si è però osservato che la disfunzione ventricolare sinistra non sempre rappresenta la prima e l'unica manifestazione di danno miocardico, soprattutto in caso di utilizzo di farmaci di seconda generazione. Inoltre, la valutazione della FEVS, nelle modalità previste dalle raccomandazioni ESMO e CREC, non può essere impiegato come indicatore precoce di cardiotossicità, dato che non risulta sufficientemente sensibile nel rilevare danni miocardici subclinici, lasciando pertanto poco spazio ad interventi terapeutici e preventivi.

1.1.2 EPIDEMIOLOGIA E DIMENSIONI DEL PROBLEMA

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi in Italia il più importante problema di salute pubblica, essendo la prima causa di morte; insieme alle neoplasie, al secondo posto, sono responsabili del 65 % dei decessi. Queste prime due cause di morte hanno un'incidenza diversa a seconda del sesso: le donne muoiono più per malattie cardio-circolatorie (39 % dei decessi) e gli uomini più per tumore (34% dei decessi) [2].

Per quanto concerne la neoplasia della mammella essa rappresenta secondo gli ultimi dati AIOM-AIRTUM il primo tumore in termini di frequenza sia nella popolazione generale (53.000 casi nel 2019), sia nel sesso femminile. [3]

Le moderne strategie terapeutiche hanno portato ad un aumento nelle chances di sopravvivenza. La sopravvivenza a 5 anni per tumori mammari in stadio iniziale è aumentata dal 79% nel 1990 all'88% nel 2012 [4,5,6,7], e un simile aumento è stato visto anche in altri tumori solidi ed ematologici, ad esempio nei linfomi non-hodgkin e nel cancro testicolare. [8]

Purtroppo, l'utilizzo di nuovi farmaci antineoplastici e di nuovi schemi terapeutici se, da un lato, ha permesso di raggiungere ottimi risultati nel trattamento della patologia di base, dall'altro è gravato da complicanze sistemiche, tra cui gli effetti collaterali cardiovascolari che possono essere racchiusi nel termine di "cardiotossicità".

Accanto alle forme di disfunzione ventricolare sinistra in seguito al trattamento con antracicline, sono emersi negli ultimi anni gli effetti tossici vascolari più ad ampio spettro (tromboembolismo venoso, arterioso, ipertensione arteriosa sistemica) dei chemioterapici di "seconda generazione", che hanno reso necessario un approccio multidisciplinare al problema.

Il medico oncologo, quindi, si trova a dover valutare costantemente il rapporto rischi/benefici, che rimane però a favore dell'uso di questi farmaci antitumorali, in quanto il loro impatto sulla sopravvivenza oscura il prezzo da pagare in termini di eventi avversi cardiovascolari.

L'incidenza degli effetti avversi cardiovascolari conseguenti a chemioterapia varia ampiamente in conseguenza di diversi aspetti:

- tipologia di farmaco chemioterapico somministrato
- durata della terapia
- comorbidità presentate dal paziente.

In una recente review su sopravvissuti al cancro mammario negli Stati Uniti d'America si è rilevato nelle pazienti un significativo incremento della mortalità da eventi cardiovascolari addirittura superiore al rischio di morte associato al cancro [9,10,11]. Le malattie cardiovascolari sono la causa principale di mortalità nelle pazienti affette da cancro mammario sopra i 50 anni d'età. [12,13,14,15].

Nello specifico, i farmaci maggiormente associati a cardiotossicità sono sicuramente le antracicline e i farmaci anti HER2.

L'incidenza complessiva della cardi tossicità da antracicline varia a seconda della definizione adoperata. Uno studio di Cardinale et al. su 2.625 pazienti mostra che uno scompenso cardiaco clinicamente evidente può essere osservato nel 2-4% dei pazienti dopo il trattamento, ma che più frequente è il riscontro di una FEVS ridotta all'imaging cardiaco, con un 9% dei pazienti che superano le soglie definite da Guidelines ESMO [16].

In uno studio retrospettivo di più di 4000 pazienti trattati con doxorubicina Von Hoff e colleghi hanno trovato che un 2.2% dei pazienti avevano sviluppato segni e sintomi di scompenso cardiaco congestizio. Questo studio ha concluso che la prevalenza di scompenso cardiaco era marcatamente aumentato con una dose cumulativa di 550 mg/m² [17]. Successivamente tre trials clinici hanno dimostrato che il tasso di scompenso cardiaco congestizio conseguente all'assunzione di doxorubicina era del 5% con una dose cumulativa di 400 mg/m², 16% ad una dose di 500 mg/m² e un 26% con 550 mg/m²[18]. Per quanto la cardi tossicità sia senz'altro dose correlata, alterazioni istopatologiche sono state, comunque, riscontrate nei campioni biotici di endocardio e miocardio di pazienti che avevano ricevuto una piccola dose di 240mg/m²[19]. Inoltre, eventi subclinici sono stati osservati in circa il 30% dei pazienti anche ad una dose di 180-240 mg/m²[20], a distanza di 13 anni dal trattamento ricevuto. Già una dose bassa di 100 mg/m² è associata ad una riduzione della funzione cardiaca [19,21]. Questi risultati suggeriscono che non c'è una dose sicura di antracicline. Contrariamente, altri studi suggeriscono che alcuni pazienti non hanno significative complicanze cardiache nonostante l'assunzione di una dose di 1000 mg/m²[22].

Perciò, la suscettibilità alla cardiomiopatia può essere variabile. Comunque, l'opinione generale è che la doxorubicina causi cardiomiopatia.

Per quanto concerne i farmaci anti-HER2, la prima evidenza della cardi tossicità riguarda il trastuzumab. In un trial clinico di fase 3 progettato per valutare l'efficacia del trastuzumab nelle pazienti affette da neoplasia mammaria in regime chemioterapico con antracicline, ciclofosfamide, e trastuzumab si è dimostrato un aumento della sopravvivenza. Però, lo scompenso cardiaco veniva rilevato in un 27% di pazienti [23]. Successivamente, alcuni trials clinici hanno confermato l'importanza nell'incrementare la sopravvivenza libera da cancro, ma hanno sottolineato anche l'associazione con lo scompenso cardiaco [24,25]. L'incidenza della cardiomiopatia scendeva al 13% quando le antracicline non erano somministrate simultaneamente con il trastuzumab, sebbene questi pazienti fossero stati trattati precedentemente con antracicline. Nei trials riguardanti il trattamento adiuvante, dall'1.7 al 4.1% dei pazienti trattati sviluppavano scompenso cardiaco quando le antracicline

non facevano parte del regime terapeutico [25]. Quindi, oltre alle antracicline sicuramente anche il trastuzumab può indurre cardiomiopatia.

Ormai da tempo si è visto che uno stretto monitoraggio cardiologico, composto da ECG, dosaggio di biomarker ed ecocardiografia e un trattamento cardiovascolare precoce possono essere utili ad evitare l'interruzione del trattamento antineoplastico e, soprattutto, ad impedire l'insorgenza di quadri avanzati di disfunzione ventricolare sinistra. Per questi motivi negli ultimi anni si è dato forte impulso alla ricerca e allo sviluppo di metodiche per l'identificazione precoce degli effetti cardiotossici da farmaci antineoplastici ed è nata una nuova disciplina a cavallo tra la cardiologia e l'oncologia, detta cardioncologia.

1.1.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE

Gli effetti cardiovascolari secondari alla somministrazione di chemioterapici sono molto vari, ma possono essere distinti in nove principali categorie:

- disfunzione ventricolare sinistra legata, in particolar modo, all'utilizzo di antracicline, targeted therapies (anticorpi monoclonali come il trastuzumab) ed agli inibitori delle tirosinchinasi (TKI) come sorafenib e sunitinib;
- disturbi del ritmo, in particolare, l'allungamento del QT (prodotto soprattutto da inibitori delle tirosin chinasi), tachicardia sopraventricolare [26], tachicardia ventricolare, blocchi atrio ventricolari, blocchi di branca, fibrillazione e flutter atriale [27]. Tra questi, il più frequente e predittivo di successiva disfunzione ventricolare sinistra è l'emiblocco anteriore sinistro [28], mentre il più pericoloso per la vita del paziente è l'allungamento del QT [29], che può portare alla torsione di punta e, quindi, alla morte cardiaca improvvisa;
- ischemia cardiaca, descritta soprattutto in caso di somministrazione di fluoropirimidine (come il 5-FU), taxani, bevacizumab e sorafenib
- ipertensione, la cui insorgenza è spesso correlata all'impiego di farmaci inibitori del VEGF (come bevacizumab, sorafenib e sunitinib), che nel 11-45% dei pazienti causano un'ipertensione di nuova insorgenza o fanno peggiorare una situazione precedentemente stabilizzata da un'adeguata terapia anti-ipertensiva [30];
- coronaropatia associata all'utilizzo di fluoropirimidine come 5-fluoro uracile (5-FU), capecitabina e gemcitabina, ma anche derivati del platino e inibitori del VEGF [31].

- malattie valvolari, in particolare associate a terapia radiante quando la sede di irradiazione è l'emittoresinistro [32];
- malattie tromboemboliche legate all'utilizzo di antracicline, taxani, platino e a quello di inibitori del VEGF [33]; inoltre, nei pazienti sottoposti a terapia ormonale per cancro mammario uno studio ha dimostrato maggiore incidenza di trombosi arteriosa utilizzando gli inibitori dell'aromatasi rispetto al tamoxifene [34];
- malattie periferiche vascolari e ictus: l'AOP è associata soprattutto al trattamento con inibitori di BCR-ABL, utilizzati nella leucemia mieloide cronica [35]; altri farmaci responsabili sono il cisplatino, paclitaxel, 5-FU e metotrexate [36];
- ipertensione polmonare rara, ma pericolosa complicanza, che insorge in alcuni pazienti trattati con il dasatinib [37] (un TKI);
- pericarditi possono manifestarsi in seguito al trattamento con antracicline e ciclofosfamide [38], ma più frequentemente alla radioterapia [39].

Antracicline (doxorubicina)	Disfunzione ventricolare sinistra +
Trastuzumab	Disfunzione sistolica++, ipertensione arteriosa ++, tromboembolismo +
Lapatinib	Disfunzione ventricolare sinistra ++, allungamento QT +++
Pertuzumab	Disfunzione ventricolare sinistra ++
Bevacizumab	Disfunzione ventricolare sinistra + , ischemia miocardica+,ipertensione arteriosa ++, tromboembolismo +
Paclitaxel	Disfunzione ventricolare sinistra +, ischemia miocardica +, bradicardia ++, blocchi AV ++
Docetaxel	Aritmie++, disfunzione ventricolare sinistra ++, ischemia miocardica ++,ipertensione arteriosa++
Tamoxifene	Tromboembolismo ++
Inibitori dell'aromatasi	Ischemia miocardica ++, ipertensione arteriosa++
5FU	Ischemia miocardica ++
Capecitabina	Ischemia miocardica +, tromboembolismo +

Legenda :+++ , >10%; ++, 1-10%; +, <1% o raro

1.1.4 MODELLI DI CARDIOTOSSICITA'

Storicamente la classificazione della disfunzione cardiaca legata alla chemioterapia fu descritta dopo l'introduzione del trastuzumab per la neoplasia mammaria nel 1998.

Con l'incremento dell'utilizzo di questo farmaco, c'è stato un aumento dell'incidenza degli eventi cardiotossici [40], che inizialmente è stato considerato clinicamente identico alla cardiotossicità da antracicline, ma poi è stato classificato come un'entità differente.

Ad oggi sono stati identificati due tipologie di danno tossico da chemioterapici, che vengono ben esemplificati nella tossicità da ANTRACICLINE (CARDIOTOSSICITÀ TIPO 1) e da TRASTUZUMAB (CARDIOTOSSICITÀ TIPO 2) [41].

CARDIOTOSSICITA' di Tipo 1:

Le antracicline sono prodotti naturali derivati dallo *Streptomyces peucetius* var. *caesius*, utilizzate in oncologia nel trattamento di un'ampia varietà di neoplasie. Note sin dal 1939 come sostanze dal colore rosso e dall'attività antimicrobica (sebbene troppo tossiche per l'uso clinico), sono state meglio caratterizzate chimicamente intorno agli anni '50, per essere poi riconosciute come importanti agenti antitumorali negli anni '60, con la scoperta della daunorubicina e della doxorubicina (anche nota come adriamicina) [42]. Si tratta di molecole planari e relativamente idrofobiche con una struttura chinonica, che migliora la catalisi delle reazioni di ossido-riduzione, promuovendo la generazione di radicali liberi dell'ossigeno alla base degli effetti antitumorali, così come della tipica cardiotossicità associata al loro utilizzo [43].

Le due molecole differiscono unicamente per la sostituzione di un gruppo idrossile in posizione 14, che tuttavia conferisce alla doxorubicina un'attività antitumorale molto più ampia, rendendola una componente essenziale nella terapia del carcinoma mammario.

La daunorubicina, al contrario, è prevalentemente impiegata nel trattamento di leucemie acute linfoblastiche e mieloblastiche [42].

L'importante tossicità cardiaca di entrambi i composti, descritta già negli anni '70 da Von Hoff e colleghi [44], ha portato allo sviluppo di analoghi di seconda generazione, tra cui l'epirubicina e l'idarubicina.

La prima, in particolare, è un derivato epimerico della doxorubicina con simile spettro d'attività, ma con una differente farmacocinetica, che ne permette la somministrazione a dosi cumulative anche doppie rispetto alla doxorubicina senza cardiotossicità aggiuntiva.

Ancora oggi, dopo cinquant'anni di uso clinico, rivestono un ruolo chiave in ambito onco-ematologico per il trattamento di leucemie, linfomi e mieloma multiplo, ma anche in numerosi tumori solidi, soprattutto mammella e sarcomi [45].

La tossicità da Antracicline si esprime principalmente con un quadro di scompenso cardiaco cinque volte più frequente rispetto agli altri regimi chemioterapici [46]. Questa famiglia di farmaci rappresenta il paradigma della cosiddetta "Cardiotossicità di Tipo I", caratterizzata dal fatto di essere progressiva (la perdita dei miocardiociti avviene fin dalla prima somministrazione), dose-dipendente (importante, quindi, è la dose cumulativa totale somministrata) e pressoché irreversibile e visibile anche a livello ultrastrutturale (vacuolizzazione citoplasmatica ed alterazioni mitocondriali). I miocardiociti che sono andati incontro a necrosi od apoptosi non si rigenerano [47].

Oltre alla perdita delle miofibrille, le Antracicline alterano la secrezione di metallo-proteasi inducendo la produzione di collagene anomalo da parte dei fibroblasti, con conseguente fibrosi cardiaca, disallineamento dei miocardiociti superstiti e progressivo sviluppo di disfunzione sisto-diastolica [48].

L'effetto anti-tumorale delle antracicline è determinato dalla capacità di queste molecole di:

- generare radicali liberi dell'ossigeno, con conseguente danno al DNA e perossidazione lipidica [42];
- intercalarsi nel DNA, formando complessi ternari con la Topoisomerasi II che inducono rotture a doppio filamento nella molecola di DNA ed inducono l'apoptosi della cellula [42];
- indurre l'espulsione istonica, compromettendo i meccanismi di riparo del DNA [49].

Ciascuno di questi meccanismi, tuttavia, è potenzialmente implicato anche nella cardiotossicità di queste molecole. Il miocardio è, infatti, altamente suscettibile allo stress ossidativo da radicali liberi a causa della dotazione ridotta di catalasi e super-ossido-dismutasi (SOD) rispetto ad altri tessuti [50]. Inoltre, studi recenti hanno focalizzato l'attenzione sui diversi isozimi della Topoisomerasi 2, in particolare Top2 α e Top2 β : sappiamo che l'inibizione del primo (Top2 α) è implicata nell'effetto antiproliferativo sulle cellule tumorali [51], mentre l'inibizione del secondo (Top2 β) induce disfunzione mitocondriale, attivazione del signaling adrenergico, alterato metabolismo del calcio e, nel complesso, induzione di necrosi o apoptosi nei cardiomiociti [52].

Recenti studi hanno individuato alla base della citotossicità da Antracicline anche la depauperazione delle cellule staminali miocardiche, alterazioni del “signalling” intercellulare e modifiche dell’espressione di alcuni geni [53]. Le antracicline possono, infine, agire a livello endoteliale e microvascolare, causando alterazioni della perfusione miocardica, che possono favorire non solo la disfunzione contrattile, ma anche aumentare il rischio di eventi ischemici.

Alcuni di questi pathways potrebbero spiegare l’effetto favorente cardiotossico, che si può verificare nei pazienti trattati con Antracicline e, a distanza di tempo, con il trastuzumab. Le Antracicline, infatti, riducono la produzione di neuregulina, un fattore di crescita e ligando naturale del recettore HER2 (recettore per il fattore di crescita epidermico umano), che è il bersaglio dell’azione inibitoria del trastuzumab.

Pertanto, anche pazienti che hanno ricevuto una dose cumulativa di AC considerata “sicura” e che dopo anni ricevono una terapia adiuvante a base di trastuzumab sono a rischio di sviluppare cardiotossicità [54].

A seconda della fase nella quale si sviluppano le alterazioni, la cardiotossicità da AC può essere:

ACUTA o SUBACUTA (< 1%):

Durante l’infusione o nei primi giorni successivi all’infusione di una singola dose o un ciclo di trattamento con Antracicline.

È per lo più caratterizzata da alterazioni asintomatiche dell’elettrocardiogramma (ECG), pericardite-miocardite, insufficienza ventricolare sinistra acuta, aritmie reversibili, tachicardia e ipotensione. Generalmente reversibile, ma probabilmente espone ad un rischio aumentato di futuro scompenso cardiaco [55]. Alterazioni all’elettrocardiogramma possono essere riscontrate nel 20-30% dei pazienti come cambiamenti a livello del tratto ST, appiattimento dell’onda T, riduzione dei voltaggi del QRS e prolungamento dell’intervallo QT. La tachicardia sinusale è il più comune disturbo del ritmo. Aritmie ventricolari, sopraventricolari e tachicardia giunzionale possono essere riscontrate nel 0.5-3 % dei pazienti con un’incidenza totale del 0.7% [56]. Aritmie più serie, come ad esempio flutter o fibrillazione sono rare.

CRONICA AD INSORGENZA PRECOCE (1.6%-2.1%):

Le antracicline possono indurre cardiotossicità anche entro il primo anno dalla fine della terapia con un picco d'incidenza nei primi tre mesi di trattamento [57]. Può persistere o progredire anche dopo l'interruzione della terapia, e può evolvere in una cardiomiopatia dilatativa nei pazienti adulti e in una cardiomiopatia restrittiva nei pazienti pediatrici [58]. Questa è la cardiotossicità più comune e clinicamente più importante [59].

CRONICA AD INSORGENZA TARDIVA (1.6-5%):

In genere dopo l'anno, ma può svilupparsi anche dopo vent'anni dal termine della chemioterapia (CT) in soggetti con basso profilo di rischio cardiovascolare e trattati con basse dosi cumulative di antracicline. Questo può essere spiegato dalla teoria degli "*Stress cardiaci sequenziali*", in base alla quale la somministrazione di antracicline causerebbe un danno ultrastutturale clinicamente silente, che verrebbe poi slatentizzato da eventi stressanti successivi, anche a distanza di svariati anni. È caratterizzata da uno scompenso cardiaco progressivo scarsamente rispondente alla terapia standard e per questo ad elevata mortalità [60].

Questo tipo di cardiotossicità è correlata alla dose cumulativa di AC e la sua incidenza sembra maggiore rispetto ai primi studi condotti da Von Hoof e coll. [61]; secondo un più recente studio di Swain l'incidenza di scompenso cardiaco congestizio risulta essere < 2% per dosi di 300 mg/m² totale di adriamicina, pari al 5% con 400 mg/m², fino ad aumentare in maniera esponenziale al 26% con 550 mg/m² e al 48% con 700 mg/m², che rappresentano la massima quantità somministrabile nella pratica clinica. Per tale motivo oggi si consiglia di non superare la dose complessiva di adriamicina di 400-450 mg/m². Minor incidenza di scompenso cardiaco hanno mostrato l'epirubicina (circa il 3% per dosaggi di 900-1000 mg/m²), la cui attività antitumorale è però 1.3 volte minore della doxorubicina, ed il mitoxantrone, un analogo Antraciclina-simile, (2.6% per dosi fino a 140 mg/m²), con sviluppo di cardiotossicità entro un anno dal termine della terapia.

I fattori di rischio (FR) per lo sviluppo di cardiotossicità da antracicline possono essere riassunti in:

- somministrazione in bolo o dosi cumulative elevate;
- precedente radioterapia;
- uso concomitante di ciclofosfamide, trastuzumab o paclitaxel;
- sesso femminile;
- età (molto giovani o molto anziani);

- FR cardiovascolare, in special modo ipertensione arteriosa [62];
- durata del follow-up [63];
- carenza di ormone della crescita (GH) [64].

Oltre alla correzione dei FR cardiovascolari, alla modificazione degli stili di vita (si è visto, infatti, che l'esercizio fisico può creare una sorta di pre-condizionamento nel cardiomiocita proteggendolo dallo stress ossidativo) e all'aumento dei tempi di infusione, le possibili strategie di prevenzione della cardiotossicità sono rappresentate dall'uso di formulazioni liposomiali di AC, dall'impiego di farmaci beta-bloccanti con azione antiossidante e dalla somministrazione di dexrazoxano.

Le Antracicline liposomiali alterano il volume di distribuzione del farmaco e ne permettono l'accumulo a livello del tumore (i cui capillari possiedono una maggior permeabilità), ma non a livello cardiaco dove le tight junctions sono normo funzionanti [65].

Studi clinici hanno dimostrato che farmaci come il nebivololo e il carvedilolo, dotati sia di attività beta-bloccante che antiossidante, siano efficaci nel proteggere il cardiomiocita dal danno da antracicline, ma sono difficilmente applicabili nella pratica clinica a causa della loro azione ipotensivante. Il dexrazoxano - al momento l'unico agente approvato nella pratica clinica per la prevenzione della cardiotossicità - è un derivato dell'acido etilendiamino-tetracetico (EDTA) con azione di chelante del ferro, che penetra nel miocardiocita dove viene attivato ed interferisce con la produzione di radicali liberi. Attualmente la Food and Drug Administration(FDA) ne ha limitato l'uso alle pazienti adulte con tumore della mammella metastatico, che abbiano già assunto 300 mg/m² di doxorubicina di dose cumulativa. Tale posizione da parte dell'ente regolatore deriva da uno studio [66] che aveva ipotizzato una riduzione dell'attività antineoplastica delle AC e per segnalazioni sporadiche circa la possibilità che potesse aumentare il rischio di secondo tumore. L'ultima metanalisi eseguita dalla Cochrane nel 2011 conclude per un beneficio significativo di dexrazoxano nei confronti dello sviluppo di scompenso cardiaco (pur non essendo statisticamente significativa la differenza in termini di mortalità totale), senza alcuna differenza nella risposta alla chemioterapia rispetto al gruppo di controllo [67].

CARDIOTOSSICITA' di Tipo 2

La famiglia dei recettori Human epidermal growth factor (HER/ErbB) è un gruppo di proteine di membrana ad attività tirosin-chinasica composto da quattro membri: HER1, HER2, HER3, HER4 coinvolti nella trasduzione del segnale e nei meccanismi di crescita,

differenziazione e sopravvivenza cellulare. Il Trastuzumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato utilizzato nella terapia del carcinoma mammario precoce [68] o metastatico, che iper-esprime questo recettore (20% circa dei casi totali) ed è, pertanto, gravato da una prognosi peggiore [69]. Si lega al dominio extracellulare IV del recettore HER2 ed esercita attività antitumorale attraverso:

- attivazione della citotossicità cellulare anticorpo-mediata [70];
- inibizione della trasduzione del segnale regolata dalle chinasi PI3 e MAP, responsabile della sopravvivenza cellulare [71];
- inibizione dell'angiogenesi tumorale [72];
- blocco dei processi riparativi del danno al DNA indotto da altri chemioterapici o da radioterapia [73].

Tuttavia, HER-2 è espresso anche nei miocardiociti ed è importante per la sopravvivenza del miocardiocita, rendendolo maggiormente capace di resistere agli stress, come dimostrato dal fatto che topi knock out per HER2 sviluppano nel tempo una forma di cardiomiopatia dilatativa suscettibile di correzione con terapia a base di geni anti-apoptotici (bcl-XL) e una aumentata suscettibilità alla morte cellulare indotta da antracicline [74]. I farmaci anti-HER2, bloccando questa via di sopravvivenza cellulare, rappresentano il prototipo della Cardiotossicità di Tipo 2, che è quella non direttamente legata a perdita di miociti, non dose-dipendente, né associata a danno ultrastrutturale: al contrario, essa è più spesso transitoria e reversibile con una bassa probabilità di scompenso cardiaco in seguito a stress sequenziali. L'effetto tossico sinergico di trastuzumab ed Antracicline è noto da oltre un decennio ed è probabilmente spiegabile come il blocco dei meccanismi di riparazione cellulare, che consente al danno ossidativo indotto dalle antracicline di progredire liberamente; in pazienti trattate per carcinoma della mammella metastatico, nei bracci Antracicline e trastuzumab, Antracicline da sole, trastuzumab e taxani, l'incidenza di disfunzione ventricolare sinistra (LVD) era rispettivamente del 27% contro l'8% ed il 13%. Nei trial condotti con trastuzumab in regime adiuvante, in cui il farmaco era somministrato in una popolazione selezionata (pazienti giovani e senza comorbidità), l'incidenza della cardiotossicità è risultata molto bassa (scompenso cardiaco 0,6-4,1%, LVD asintomatica 3-19%), a fronte di una riduzione del rischio di recidive del 50% [75]. Sulla base di questi studi si possono trarre le seguenti conclusioni sulla cardiotossicità da Trastuzumab:

- minor impatto se la terapia viene effettuata in maniera sequenziale dopo almeno tre mesi dal termine della terapia con Antracicline [76];
- si manifesta per lo più durante il ciclo terapeutico [77];

- terapie di lunga durata si associano ad un tasso maggiore di eventi cardiovascolari (4.1% vs 7.2% per le pazienti trattate rispettivamente uno o due anni), come riportato nello studio HERA [78];
- i fattori di rischio per cardiotossicità sono l'età >50 anni, l'ipertensione arteriosa sistemica, diabete mellito, una LVEF ridotta, un basso indice di massa corporea e una recente terapia con Antracicline o paclitaxel [79].

I pazienti che sviluppano cardiotossicità generalmente migliorano con la sospensione del farmaco (mediana di recupero circa un mese e mezzo) anche se un recente studio condotto da Fallah-Rad [80] metterebbe in dubbio il paradigma della reversibilità della cardiomiopatia da trastuzumab. Il rechallenge -a patto di continuare la terapia dello scompenso cardiaco- è associato ad un basso rischio di recidiva di LVD [81]. Se la paziente presenta una seconda riduzione della LVEF mentre è in terapia massimale per scompenso cardiaco, è raccomandata l'interruzione definitiva del trastuzumab.

Il pertuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, anch'esso come trastuzumab diretto verso HER2, ma in un dominio extracellulare differente (II anziché IV), approvato dalla FDA nel giugno 2012 per l'uso nel tumore mammario metastatico in associazione a trastuzumab e docetaxel e dal 2013 come terapia neoadiuvante. Per l'analogia con il Trastuzumab viene sottoposto agli stessi protocolli di follow-up con ecocardiogramma ogni tre mesi ed eventuale sospensione al riscontro di disfunzione ventricolare sinistra.

	Tipo I	Tipo II
Decorso clinico	Può stabilizzarsi, ma il danno sottostante risulta permanente	Probabile restaurazione ad integrum in 2-4 mesi
Rapporto dose/effetto	Danno cumulativo, correlato alla dose	Danno non correlato alla dose
Meccanismo	Formazione di radicali liberi, inibizione TopII, espulsione istonica	Blocco del signaling di ErbB2
Reperti anatomopatologici	Vacuolizzazione, necrosi	Nessuna apparente anormalità ultrastrutturale
Effetto di eventuali re-challenge	Alta probabilità che esiti in disfunzione progressiva, fino allo scompenso cardiaco e la morte	Aumenta l'evidenza a favore della sicurezza del rechallenge
Effetto di stress cardiaci tardivi	Alta probabilità di una disfunzione cardiaca progressiva correlata agli stress	Bassa probabilità di evoluzione in scompenso cardiaco

1.1.5 ALTRI CHEMIOTERAPICI CARDIOTOSSICI

TAXANI

I taxani (paclitaxel, docetaxel) agiscono come inibitori della mitosi. In particolare, il Paclitaxel ha permesso di raddoppiare la percentuale di pazienti rispondenti alla terapia di seconda linea del carcinoma della mammella metastatico. La cardiotoxicità si osserva più raramente rispetto a quanto avviene con altri chemioterapici, non è dose-correlata e le manifestazioni più frequenti sono l'ipotensione e la bradicardia asintomatica (fino al 30% dei casi) [82], mentre le aritmie ventricolari risultano inferiori del 5% e sono probabilmente legate ad un massivo rilascio di istamina in corso di somministrazione. I taxani provocano disfunzione ventricolare sinistra (LVD) con una frequenza del 2.3-8%, quando usati in associazione alle Antracicline, a causa dell'incremento dei livelli plasmatici di doxorubicina ed accumulo del metabolita doxorubicinolo nei miocardiociti [83].

CICLOFOSFAMIDE

La ciclofosfamide viene utilizzata in un ampio spettro di patologie, dal condizionamento per-trapianto di midollo osseo, all'artrite reumatoide, ai tumori solidi (in particolare mammella, polmone a piccole cellule, ovaio ed osteosarcomi).

I meccanismi alla base della cardiotoxicità non sono ancora completamente chiari, ma comprendono: stress ossidativo e lo sviluppo di microembolia capillare coronarica e conseguente ischemia [84]. Le manifestazioni più comuni di cardiotoxicità comprendono tachiaritmie, ipotensione, scompenso cardiaco ed un quadro di mio-pericardite gravato da una elevata mortalità. Normalmente si verificano entro le prime 48 ore dall'inizio della terapia, ma possono richiedere fino a due settimane per manifestarsi [85]. L'incidenza dello scompenso cardiaco a seconda delle casistiche varia dal 7 al 28% nei pazienti che ricevono >150 mg/kg di ciclofosfamide, mentre la mio-pericardite si attesta tra il 2 ed il 17% a seconda dei regimi posologici e delle popolazioni esaminate. La dose cumulativa somministrata è il

fattore a più elevato impatto prognostico, anche se non è stato ancora definito un valore soglia univoco tra le varie casistiche, andando dai 150 mg/kg ai 1550 mg/m².

FLUOROPYRIMIDINE

Le *fluoropirimidine* (5-flourouracile, capecitabina) appartengono alla classe degli antimetaboliti e sono analoghi dell'uracile e vengono ampiamente utilizzati nel trattamento di tumori gastrointestinali, mammella, testa-collo. Tra i chemioterapici il 5-FU è, dopo le Antraciline, quello che evidenzia la maggior cardiotossicità, che si esplica principalmente sotto forma di eventi ischemici miocardici: essa è maggiore con dosi più elevate (>800 mg/m²) e con schemi terapeutici comprendenti infusioni di lunga durata (7.6-18% vs 2-3% dei regimi ridotti). Essa si manifesta già nel primo ciclo e sono più a rischio le ore notturne; anche la capecitabina può dare tossicità già nei primi giorni di terapia, ma l'incidenza aumenta dopo 3-4 giorni. I soggetti con cardiopatia strutturale sottostante hanno un rischio assoluto di cardiotossicità aumentato, con manifestazioni cliniche più gravi. Tra queste, la più frequente è rappresentata dal dolore anginoso (45%) e da aritmie (23%) meno frequente lo sviluppo di scompenso cardiaco e shock cardiogeno.

FARMACI ANTI-VEGF

Fino al 60% dei tumori sovra-esprimono il VEGF, la cui attività comporta la generazione di nuovi vasi, contribuendo all'espansione tumorale ed alla formazione di metastasi. I farmaci anti-VEGF comportano un arresto della crescita tumorale ed una sua possibile regressione. Attualmente sono approvati per l'uso clinico due classi di questi farmaci: anticorpi monoclonali, che bloccano sul versante extracellulare il VEGF (bevacizumab) e piccole molecole che, legandosi alla porzione intracellulare del VEGFR, ne determinano il blocco dell'attività catalitica: sunitinib, sorafenib, pazopanib e axitinib. L'effetto cardiotossico più importante di questa classe di farmaci è rappresentato dall'ipertensione arteriosa ed è dose-dipendente. Il meccanismo fisiopatologico appare legato alla riduzione della densità capillare (con aumento delle resistenze periferiche), alla disfunzione endoteliale, alla riduzione della sintesi del NO. È più frequente nei pazienti già ipertesi ed in quelli nefrectomizzati per carcinoma renale. Prima di iniziare il trattamento anti VEGF, è necessario che l'ipertensione preesistente sia adeguatamente controllata, ma è altrettanto necessario il trattamento precoce e aggressivo dell'ipertensione per prevenire le complicanze

associate a incrementi pressori eccessivi e prolungati. Un aspetto importante di cui tener conto è quello delle interferenze farmacologiche: tutti i TKI sono metabolizzati dal citocromo P450. Pertanto, occorre molta cautela nell'associare farmaci che siano metabolizzati per la stessa via e/o che siano induttori, inibitori o substrati del citocromo come i calcio-antagonisti non di-idropiridinici e molti antiaritmici [86]. Nei trials clinici in cui sono stati valutati, è stata riscontrata un'aumentata incidenza di scompenso cardiaco, soprattutto in pazienti sottoposti a precedente chemioterapia (3% vs 1% del bevacizumab in ionoterapia). Eventi tromboembolici, come infarto miocardico (1.8%), tromboembolia venosa (11.9%), ictus cerebrale o embolia polmonare [87], sono effetti collaterali meno frequenti (3.8% dei pazienti, con un maggior rischio negli anziani) e rappresentano (a differenza dell'ipertensione non complicata) una controindicazione al proseguimento della terapia. Generalmente la trombosi arteriosa si presenta intorno ai tre mesi di terapia, pur potendosi verificare in ogni momento, e non sembra essere dose-dipendente.

Gli schemi terapeutici adottati nel trattamento del carcinoma mammario prevedono l'impiego di una notevole varietà di farmaci chemioterapici, la maggior parte dei quali sono stati annoverati precedentemente per i loro effetti cardiotossici. Si capisce, pertanto, come mai la popolazione affetta da carcinoma alla mammella sia oggetto del nostro studio.

1.2 INDAGINI STRUMENTALI

1.2.1 L'ELETTROCARDIOGRAMMA

L'ECG ha un ruolo indiscusso nella valutazione del profilo di rischio di tutti i pazienti candidabili a chemioterapia antitumorale ed una buona utilità nel follow-up degli stessi, anche se scarsamente sensibile e specifico nel rilevare cardiotossicità precoce se paragonato alle più recenti metodiche di imaging. Nella maggior parte dei casi le variazioni del tracciato risultano transitorie e reversibili, ma un recente studio condotto su oltre 400 donne sottoposte a terapia adiuvante per carcinoma mammario e seguite per un anno ha mostrato una correlazione tra irreversibilità delle modificazioni ECG-grafiche e sviluppo di ipertensione arteriosa, identificando un subset di pazienti ad aumentato rischio [88]. I pazienti oncologici sono particolarmente esposti al prolungamento dell'intervallo QT: infatti, anomalie all'ECG basale sono state riscontrate in percentuali variabili fra il 16 e il 36%. Va, inoltre, ricordata la presenza di ulteriori fattori di rischio, che si sovrappongono all'effetto diretto di alcuni

chemioterapici, quali una sottostante patologia cardiovascolare, renale od epatica; l'assunzione di altri farmaci noti per indurre un allungamento del QT (antiemetici, antifungini, chinolinici, antidepressivi) o induttori del citocromo CYP 3A4; la presenza di un alterato equilibrio elettrolitico secondario a vomito, diarrea o scarsa alimentazione [89]. È, pertanto, opportuno prima di iniziare la chemioterapia, effettuare un'attenta stratificazione del rischio aritmico che può riassumersi nel seguente schema:

- anamnesi particolarmente attenta alla ricerca di fattori predisponenti l'allungamento del QT (con particolare attenzione alla presenza di bradicardia o all'utilizzo di antiaritmici);
- valutazione degli elettroliti (potassiemia e magnesemia), correggendo gli squilibri prima dell'inizio della terapia;
- monitoraggio ECG/laboratoristico periodico (Linee Guida internazionali non specificano la frequenza del monitoraggio ECG in corso di terapia).

1.2.2 BIOMARCATORI

Nell'ultimo decennio l'uso dei biomarkers cardiaci nell'identificazione della tossicità subclinica ha subito un notevole impulso, principalmente per i vantaggi di essere un approccio relativamente a basso costo, non invasivo, facilmente ripetibile. La maggior parte della letteratura scientifica si è focalizzata sull'uso delle troponine (che riflettono l'integrità dei miocardiociti) e dei peptidi natriuretici (NP), rilasciati dal cuore in risposta allo stress di parete. Sempre meno sono, invece, le evidenze che sostengono l'utilità del dosaggio della proteina C reattiva, per cui non più raccomandato. In ambito cardioncologico, diversi studi hanno indagato un possibile ruolo per il BNP (peptide natriuretico ventricolare) nel predire la cardiotossicità. Molti di questi studi, pur mostrando un'associazione tra aumentati livelli di **BNP** circolanti e disfunzione cardiaca, non sono riusciti a dimostrare un'efficacia predittiva nei confronti dello sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra al termine del ciclo di terapia [90]. In questo senso i maggiori risultati positivi derivano dagli studi condotti da Cardinale e coll. nell'ambito del tumore della mammella, secondo cui i valori di BNP erano in grado di discriminare pazienti che avrebbero sviluppato una disfunzione diastolica o sistolica ad un anno dal termine della chemioterapia. I soggetti sono stati distinti in tre gruppi a seconda della concentrazione plasmatica di NT-proBNP: il 31% di essi non mostrava variazioni del parametro durante i sei dosaggi prelevati nelle 72 ore post-CT ed il 35% aveva un incremento transitorio con un pronto ritorno ai valori di normalità entro le 72 ore. In

questo sottogruppo non erano presenti alterazioni ecocardiografiche durante il follow-up. Viceversa, nel 33% dei pazienti con valori di NT-proBNP persistentemente incrementati (oltre le 72 ore), si assisteva allo sviluppo di un significativo peggioramento della funzione diastolica e sistolica del VS durante il successivo anno di osservazione, con l'aumento del rapporto E/A, del tempo di rilasciamento isovolumetrico e del tempo di decelerazione mitralico. La relazione più forte si verificava, comunque, nei confronti di LVEF che passava dal 62.8% del basale a valori di 45.6% ($p < 0.001$) [91].

L'altro biomarker utilizzato nella valutazione della cardiotossicità è la **Troponina I**. La recente diffusione di dosaggi della troponina ad alta sensibilità (hs-cTnI) rende rilevabile il dosaggio dell'enzima in una maggior percentuale della popolazione: per definizione un metodo di valutazione è "altamente sensibile" quando riesce a rilevare la troponina in oltre il 50% della popolazione normale. Se nell'ambito della cardiopatia ischemica i pareri sono controversi, sul versante cardioncologico il dosaggio della hsTn potrebbe portare dei benefici rispetto al dosaggio classico della cTn, ad esempio per l'identificazione subclinica del danno rispetto alle metodiche di imaging, predicendo la severità della disfunzione VS e portando ad una miglior stratificazione del rischio con la conseguente definizione ottimale del programma di follow-up ed, infine, selezionando pazienti che potrebbero beneficiare di una terapia cardioprotettiva [92].

1.2.3 TECNICHE DI IMAGING

La metodica di imaging ideale dovrebbe possedere le seguenti caratteristiche:

- sensibilità adeguata nell'identificazione del danno cardiaco subclinico;
- sicurezza e ripetibilità con trascurabile rischio per il paziente;
- ampia disponibilità ed accettabile rapporto costo-beneficio.

Le ultime Linee Guida dell'ESMO (European Society of Medical Oncology) considerano l'ecocardiografia bidimensionale (2D) come la metodica di riferimento per la valutazione morfo-funzionale ed emodinamica al basale ed in corso di trattamento (classe I livello di evidenza A). Le ulteriori metodiche disponibili, ovvero la scintigrafia con radionuclidi (MUGA) o la risonanza magnetica cardiaca (RM), se da un lato si sono dimostrate capaci di ridurre la variabilità intra- ed inter-osservatore, dall'altro sono gravate da limiti non trascurabili, quali rispettivamente la radio-esposizione e l'alto costo con relativa scarsa diffusione [93].

La valutazione della LVEF è il parametro più comunemente accettato nella pratica cardiologica: l'inizio e la prosecuzione della chemioterapia sono spesso condizionati dalle variazioni della LVEF, e, come già detto, anche la definizione di cardiotossicità fa riferimento ad una diminuzione critica dei valori di quest'ultima. Le raccomandazioni circa il timing del monitoraggio ecocardiografico durante il trattamento con antracicline prevedono l'esecuzione di una prima ecocardiografia al tempo 0 (baseline), una seconda al termine del ciclo terapeutico e le successive ogni tre mesi per un anno. Successivamente, il controllo sarà annuale. Lo stesso timing trimestrale per un anno è raccomandato anche in caso di trattamento con trastuzumab, il quale dovrà essere ripetuto a uno, due e cinque anni dopo il completamento del trattamento se, come spesso accade, è stato preceduto da terapia con antracicline. Se da un lato la LVEF ha il vantaggio di essere un parametro ben conosciuto anche al di fuori dell'ambito cardiologico, è tuttavia gravato da numerose limitazioni intrinseche, che sono:

- ampia variabilità nei soggetti normali (55-75%);
- limiti di normalità diversi a seconda delle rispettive società scientifiche;
- ampia variabilità inter e intra-osservatore (in alcuni studi anche di 10 punti percentuali, valore prossimo ai cut-off riconosciuti per definire la cardiotossicità);
- dipendenza dalla qualità delle immagini e da un'ottimale definizione dei bordi endocardici;
- dipendenza dalle condizioni emodinamiche (precarico, postcarico e frequenza cardiaca);
- scarso valore informativo sulla funzione sistolica longitudinale;
- incapacità di identificare precocemente il danno cardiaco (il cuore normale è dotato di una notevole riserva contrattile e perché si manifesti la disfunzione miocardica è necessario che il danno prodotto superi la capacità di compensazione del miocardio. Quindi la riduzione della LVEF rappresenta un marker di danno avanzato).

L'utilizzo del mezzo di contrasto sonografico per la miglior definizione del bordo endocardico è risultato efficace rendendo valutabili il 74% degli studi precedentemente definiti non diagnostici, riducendo la variabilità intra- ed interosservatore dell'ecocardiogramma bidimensionale. Nonostante diversi trials anche multicentrici abbiano dimostrato la sua utilità nella pratica clinica, attualmente il suo uso routinario in pazienti sottoposti a chemioterapia non è ancora standardizzato. Pertanto, rimane valida la

raccomandazione di usarlo in aggiunta all'eco 2D quando due o più segmenti non sono correttamente visualizzabili [94].

L'ecocardiografia tridimensionale (3D) è in grado di superare le limitazioni precedentemente esposte riguardo al convenzionale esame bidimensionale. In particolare le immagini richiedono un minor tempo di analisi ed è significativamente ridotta la variabilità inter-osservatore con una miglior riproducibilità. Un recente studio condotto su 56 donne affette da tumore della mammella sottoposte a CT e valutate ogni tre mesi nel primo anno di terapia ha dimostrato una variabilità significativamente minore rispetto alla tecnica 2D (4.9% vs 10%), senza un ulteriore significativo beneficio dall'uso del contrasto nell'esame 3D [95]. Nonostante questi miglioramenti, i dubbi se la LVEF possa essere considerata un marker precoce di cardiotossicità rimangono; pertanto, la ricerca di parametri predittivi di danno subclinico si è diretta anche verso altri parametri sistolici e diastolici, come di seguito brevemente riportato.

ALTRI PARAMETRI

La frazione di accorciamento (fractional shortening, FS) è definita come la differenza tra il diametro telediastolico e telesistolico del VS in rapporto al diametro telediastolico. Ad oggi rispetto alla LVEF non è stato dimostrato alcun valore diagnostico addizionale, stante la possibile normalità del parametro pur in presenza di danno miocardico.

La frazione di accorciamento centro parietale (midwall FS) è un parametro che può essere precocemente alterato in caso di ipertrofia miocardica ed indicare disfunzione diastolica anche quando FS e LVEF rientrano nella norma. Tuttavia, anche in questo caso non ci sono ancora dati sufficienti per giustificare un impiego routinario nell'ambito cardioncologico [65].

L'escursione del piano valvolare mitralico in rapporto all'apice (mitral annular plane systolic excursion, MAPSE), che si verifica in sistole, è considerato un indice di funzione longitudinale del VS e può essere valutato in monodimensionale (M-mode) o attraverso la metodica DTI (Doppler Tissue Imaging). I risultati degli studi presenti in letteratura per quanto riguarda la valutazione M-mode sono contrastanti: secondo alcuni la riduzione del MAPSE misurato a livello settale è un evento che si verificherebbe già in corso del primo ciclo di CT in una popolazione pediatrica (12.1 vs 14.4 mm) e in questo studio, tale riduzione si manteneva significativa durante il follow-up [64].

Il Doppler tissutale miocardico (TDI) è una metodica che utilizza l'analisi Doppler applicata al miocardio. Il pattern standard del TDI comprende una velocità sistolica (S') anterograda (al di sopra della linea di base) e due velocità diastoliche, proto-diastolica (E') ed atriale (A'), retrograde. Nel loro insieme velocità ed intervalli di tempo forniscono informazioni quantitative sulla funzione ventricolare longitudinale, sistolica e diastolica, in maniera simile a quanto ottenibile con la semplice valutazione M-mode degli anelli valvolari. La velocità di picco S' è correlata sia al numero di miocardiociti, che alla densità di recettori beta-adrenergici e si è dimostrata predittiva di disfunzione del VS pur in presenza di valori di LVEF normali [96]. Pazienti trattati con Antracicline mostrano precocemente una riduzione della velocità S', che può arrivare in alcune casistiche fino al 50% delle pazienti trattate per carcinoma mammario [97]. Tuttavia, altri studi condotti fin dagli anni '90 ipotizzavano che la disfunzione diastolica si verificasse in un momento ancor precedente rispetto alle alterazioni delle velocità di picco sistolico registrate al TDI [98].

I metodi standard per la stima della funzione diastolica sono il Doppler pulsato (applicato sia al flusso trans-mitralico che a quello venoso polmonare) ed il TDI. Come accennato, oltre ad essere influenzate dalle condizioni di precarico, post-carico e dalla frequenza cardiaca, il limite ulteriore di queste metodiche è rappresentato dall'età del soggetto. La correlazione con quest'ultima non viene attenuata neanche dopo correzione per le altre variabili cliniche e rappresenta, insieme alla misurazione con angolo di incidenza errato, ($>15^\circ$) il motivo principale per cui nessuno degli studi finora presenti in letteratura sia riuscito a dimostrare con chiarezza il valore prognostico della disfunzione diastolica nel paziente in trattamento chemioterapico, a differenza dei pazienti con scompenso cardiaco di altra origine dove i diversi gradi di disfunzione diastolica rappresentano un fattore prognostico di per sé [99,100].

Ulteriore parametro valutabile con l'ecocardiografia convenzionale per valutare la funzione globale del VS è l'indice di Tei, chiamato anche MPI (myocardial performance index). Proposto nel 1995, è facilmente calcolabile attraverso il Doppler pulsato e considera globalmente la funzione sistolica e diastolica ventricolare: nel caso del VS, i valori normali sono 0.39 ± 0.05 nell'adulto. Caratterizzato da una discreta riproducibilità, è risultato in diversi studi poco influenzato dallo stato emodinamico del paziente e dalla presenza di valvulopatie significative, esibendo un valore prognostico nell'amiloidosi, nell'ipertensione polmonare e recentemente anche nella cardiopatia ischemica [101]. È il rapporto tra tempo isometrico totale e tempo di eiezione ed è stato usato soprattutto per valutare la cardiotossicità subclinica all'interno di popolazioni pediatriche, dove ha dimostrato una

discreta correlazione, anche dopo la prima dose di antracicline, mentre in popolazioni adulte i risultati emersi sono stati contrastanti [102]. La sua diffusione nella pratica clinica è, poi, ostacolata dal fatto che la sua elaborazione richiede parecchio tempo, che nei controlli routinari dei pazienti oncologici può mancare.

ANALISI DELLA DEFORMAZIONE MIOCARDICA

Lo strain è un parametro che rappresenta la deformazione di un segmento di miocardio rispetto alle sue dimensioni originarie durante il ciclo cardiaco. Attualmente sono disponibili due differenti metodi per calcolare la deformazione miocardica: lo strain derivato dal Tissue Doppler e lo strain bidimensionale derivato dall'immagine ultrasonografica B-Mode (Speckle Tracking Strain).

TISSUE DOPPLER STRAIN

Questa metodica sfrutta il Tissue Doppler Imaging (TDI) per registrare le velocità miocardiche. L'incremento graduale di queste velocità dall'apice all'anulus del ventricolo, generato dall'accorciamento del miocardio, è chiamato gradiente di velocità. Lo strain rate viene calcolato dal rapporto tra la differenza di velocità al punto distale e al punto prossimale e la distanza fra i due punti ($\Delta v/\Delta x$). Da ciò si capisce che, se il segmento miocardico non si deforma durante la sistole, non c'è differenza nelle velocità e, quindi, avremo uno SR pari a 0, sebbene il segmento mostri uno spostamento dovuto alla contrazione di un segmento adiacente funzionalmente valido. Questa metodica fornisce una valutazione di tipo monodimensionale e permette il calcolo della deformazione lungo il fascio ultrasonoro attraverso la velocità e, dunque, solo lo strain e lo SR longitudinale nelle finestre apicali e lo strain e lo SR radiale dalla finestra parasternale. I suoi limiti sono rappresentati dall'acquisizione di immagini non appropriate, l'angolo dipendenza e gli artefatti del post-processing.

2D-SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY

Sebbene lo strain possa essere ottenuto mediante il TDI, la metodica 2D speckle-tracking ha recentemente apportato significativi vantaggi ed è stata validata mediante confronto con i

dati ottenuti dalla risonanza magnetica cardiaca, che ad oggi rappresenta il gold standard per l'analisi della deformazione del miocardio.

La metodica 2D speckle-tracking-echocardiography(2D-STE) rende possibile una valutazione maggiormente oggettiva della funzione miocardica globale e segmentaria, valutando l'effettiva contrazione dei segmenti miocardici, eludendo l'effetto di trascinamento di un segmento sul contiguo e la traslazione del cuore nel torace. Il principale vantaggio del 2D-STE è l'indipendenza dall'angolo tra parete miocardica analizzata ed il fascio di ultrasuoni, che invece rappresenta la principale debolezza dello strain ricavato dal TDI.

Questa tecnica è basata sull'analisi della dislocazione spaziale (cioè il tracking) degli speckles. Gli speckles sono immagini puntiformi prodotte dall'interazione tra il fascio ultrasonoro ed il tessuto miocardico nelle immagini 2D e ne rappresentano una sorta di impronta digitale quando unificati in aree campione dette kernels. Il software individua un kernel per la particolare disposizione degli speckles al suo interno e lo segue durante il ciclo cardiaco (frame by frame), identificando la posizione finale degli speckles riesce a computare lo strain, ovvero la reale deformazione spaziale del miocardio (accorciamento, ispessimento), e lo strain rate, cioè la velocità con cui questa deformazione si verifica. Da un punto di vista matematico, lo strain è definito come il cambiamento della lunghezza delle fibre del miocardio durante la sistole rispetto alla loro lunghezza originale in condizione di riposo in tele-diastole, valuta cioè il grado di deformazione di un certo segmento in relazione alla sua lunghezza iniziale. È pertanto un valore adimensionale espresso in percentuale preceduto da un segno negativo ad indicare la riduzione dello spazio fra gli speckles.

Studi sperimentali hanno mostrato che lo strain rate, ovvero la deformazione nell'unità di tempo, è ancor meno dipendente dalle variazioni di carico del VS, ma a causa di una minor riproducibilità gli studi clinici più recenti si basano pressoché esclusivamente sullo strain.

Grazie all'ausilio delle nuove metodiche di imaging è stato possibile studiare in maniera più approfondita la dinamica della deformazione miocardica, che viene quindi espressa con lo strain, definito come la deformazione totale durante il ciclo cardiaco, in rapporto alla lunghezza iniziale, espresso in percentuale. Tale deformazione si realizza su tre dimensioni: accorciamento longitudinale (valori di strain negativi), ispessimento radiale (valori di strain positivi) e accorciamento circonferenziale (valori di strain negativi).

Inoltre, la metodica 2D-STE è in grado di valutare la presenza, la direzione e la velocità della rotazione del VS (in gradi), che si verifica in senso orario all'apice ed antiorario alla base e che, se indicizzato per l'accorciamento longitudinale, esprime il valore di torsion,

recentemente oggetto di numerosi studi quale nuovo parametro di disfunzione diastolica e sistolica precoce.

Durante la sistole ventricolare, grazie alla 2D-STE sarà quindi possibile osservare una deformazione tridimensionale, che corrisponderà a tre differenti tipologie di strain: lo strain longitudinale, radiale e circonferenziale del VS. Si può, infine, valutare la rotazione e il twisting ventricolare.

1.2.4 RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE(MRI)

La MRI è uno strumento che può essere di aiuto per valutare la struttura del miocardio, determinare la causa di un'eventuale disfunzione e per chiarire eventuali dubbi emersi con le metodiche precedenti [103]. Il suo aiuto torna utile anche nella valutazione della pericardite, specialmente nei pazienti irradiati [104]

1.2.5 SCINTIGRAFIA CON RADIONUCLIDI(MUGA)

Questa tecnica è stata utilizzata per anni per la determinazione della cardiotossicità indotta da chemioterapici con adeguata sensibilità e riproducibilità [105]. Lo svantaggio principale di tale tecnica è ovviamente l'esposizione alle radiazioni, oltre alla scarsa utilità nel fornire ulteriori informazioni riguardanti la struttura cardiaca.

Tecniche	Vantaggi	Svantaggi
Ecocardiografia	Ampia disponibilità Non radiazioni ionizzanti Informazioni morfologiche e funzionali	Variabilità interoperatore Dipendenza dalla qualità dell'immagine • GLS: variabilità inter-vendor, necessità di software specifico
MUGA	Riproducibile	Radiazioni ionizzanti Informazioni limitate funzionali e strutturali
Risonanza magnetica cardiaca	Accurata Riproducibile Informazioni di caratterizzazione tissutale	Disponibilità limitata Non eseguibile su tutti i pazienti (claustrofobia, incapacità di trattenere il respiro, parti metalliche etc).

1.3 APPROCCI PREVENTIVI

La prevenzione della cardiotossicità da chemioterapici può essere effettuata con un approccio farmacologico e non farmacologico.

Come già discusso nella parte introduttiva, è di fondamentale importanza stratificare il rischio del singolo paziente prima dell'inizio del regime chemioterapico in modo da ottimizzare il trattamento, oltre che offrire uno stretto monitoraggio in corso di chemioterapia. Tra le opzioni non farmacologiche, la cessazione dell'abitudine tabagica, la restrizione dell'introito di cloruro di sodio a < 2.5 g/die ed il mantenimento di un BMI intorno a 25 g/m² sono da perseguire in tutti i pazienti durante il trattamento. L'esercizio fisico aerobico condotto a differente intensità si è dimostrato in grado di incrementare la riserva coronarica, riducendo la cardiotossicità in esperimenti su modelli murini e perciò va incoraggiato anch'esso, pur in mancanza di trials specifici condotti su pazienti oncologici. Uno studio attualmente in fase di arruolamento (NCT02006979) si propone di valutare l'efficacia dell'esercizio fisico praticato nelle 24 ore precedenti ogni ciclo di terapia a base di AC [106].

Tra le opzioni farmacologiche di più stretta competenza oncologica sono state già ricordate le modifiche al regime di somministrazione dei diversi chemioterapici, l'uso di formulazioni meno cardiotossiche e maggiormente selettive e la somministrazione di dexrazoxano.

Tra i farmaci cardiovascolari le maggiori evidenze riguardano le famiglie degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I), dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina (ARB), i betabloccanti e le statine. Sono in fase di realizzazione studi pilota per testare l'efficacia di altre promettenti molecole, tra cui il sildenafil, l'eplerenone e la ranolazina. Riguardo gli ACE-I il potenziale meccanismo alla base della cardio-protezione potrebbe coinvolgere la diminuzione dello stress ossidativo ed il rimodellamento favorevole del VS, così come l'antagonismo nei confronti del sistema renina-angiotensina-aldosterone con una diminuzione dell'apoptosi, come dimostrato in modelli animali [107]. Anche in questo settore il maggior contributo è stato fornito dal gruppo di Cardinale che ha valutato 114 pazienti che avevano sviluppato cardiotossicità da AC (selezionati in base ai valori di hs-cTnI > 0.07 ng/ml), randomizzandoli ad enalapril vs placebo un mese dopo il termine della cura e valutandoli ogni tre mesi per il primo anno con metodica ecocardiografica. Nessun paziente nel gruppo di trattamento aveva sviluppato una diminuzione di LVEF > 10 punti rispetto al basale, contro il 43% dei pazienti non trattati; anche la differenza di incidenza di HF nei due gruppi risultava statisticamente significativa (0% vs 12% rispettivamente) [108]. Tra gli ARBs sono stati valutati il valsartan ed il telmisartan: il primo si è rivelato capace di prevenire la dispersione dell'intervallo QTc e la diminuzione del diametro telediastolico del VS (senza impatto sulla LVEF), mentre il secondo ha impedito la diminuzione dello strain rate in corso di somministrazione di AC ad alte dosi. In entrambi

i casi si tratta di effetti valutati “in acuto” e soprattutto per un breve periodo di osservazione [109]. Gli effetti dei Beta-Bloccanti nel limitare il danno indotto da CT risiedono principalmente nelle loro proprietà anti-apoptotiche ed antiossidanti; all’interno di questa classe di farmaci i risultati più promettenti sono quelli del carvedilolo, anche in questo caso nel setting del danno indotto da AC. Carvedilolo ha permesso di mantenere stabili in 50 pazienti i valori di LVEF a sei mesi di follow-up, mentre nel braccio di controllo veniva osservata una riduzione del 16% di LVEF in valore assoluto [110]. Anche il nebivololo a sei mesi ha dimostrato una diminuzione significativa dei diametri telediastolici e telesistolici del VS, oltre che di LVEF rispetto al controllo, al contrario metoprololo non è riuscito ad esibire alcun effetto cardioprotettivo [111]. Da queste premesse è originato lo studio OVERCOME, che si è proposto di indagare un eventuale effetto in termini di prevenzione primaria di enalapril e carvedilolo quando usati in combinazione. Sono stati valutati 90 pazienti oncoematologici con normali valori di LVEF: al controllo a 6 mesi veniva registrata una diminuzione modesta, ma significativa di LVEF (3%) nel braccio di controllo. Anche gli end-point compositi di morte, HF e valori finali di LVEF < 45% erano significativamente ridotti nel gruppo di trattamento e questa differenza risultava ancor più marcata rispetto a quei soggetti che, nel braccio di controllo, ricevevano dosi cumulative maggiori di Antracicline e/o terapie combinate [112].

2. SPERIMENTAZIONE

2.1 BACKGROUND E SCOPO DELLO STUDIO

La cardioncologia è una disciplina in continua espansione, in virtù della disponibilità crescente di trattamenti tumorali efficaci e dell'aumento del numero di pazienti che se ne possono avvalere. Ha l'obiettivo di diagnosticare, prevenire e trattare le complicanze cardiovascolari delle terapie antineoplastiche e di fungere da facilitatore del trattamento stesso, soprattutto quando le suddette complicanze possono comportare l'interruzione del protocollo oncologico.

Per questo motivo nell'ultimo decennio la letteratura ha prodotto numerosi studi atti a conoscere più approfonditamente il substrato fisiopatologico della cardiotossicità e a valutare metodiche, più o meno innovative, in grado di predire il danno miocardico. A tal fine sicuramente un ruolo chiave è ricoperto dalle Tecniche di Imaging Cardiovascolare, il cui utilizzo estensivo è fortemente raccomandato dagli esperti.

Tra le tecniche di imaging la più utilizzata è l'Ecocardiografia Transtoracica 2D, che è una metodica economica, diffusa e disponibile in ogni ambulatorio di cardiologia, ripetibile in quanto priva di rischi per il paziente. La frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) rappresenta il parametro ecocardiografico maggiormente utilizzato per fare diagnosi di cardiotossicità, e, in particolare, è valutata con il metodo biplano di Simpson. Tuttavia l'ecocardiografia presenta delle limitazioni. Per prima cosa, la valutazione dei parametri è dipendente dalla qualità della finestra acustica e dall'operatore. Secondariamente, usando la FEVS come parametro diagnostico viene quantificata solamente la funzione ventricolare sinistra globale, mentre la funzione segmentale non è solitamente considerata nei criteri di valutazione. Nel paziente trattato con farmaci antineoplastici è raccomandato effettuare un ecocardiogramma completo, che includa non solo la valutazione della funzione sistolica, ma anche la valutazione della funzione diastolica, delle valvole e del pericardio. Inoltre l'ecocardiografia 2D è la metodica migliore per lo studio della funzione diastolica ed i parametri comunemente utilizzati sono derivati sia dal doppler pulsato, sia dal più recente Tissue Doppler Imaging (TDI). L'aumento del tempo di rilasciamento isovolumetrico, la riduzione del rapporto tra le velocità di riempimento del ventricolo sinistro (E/A) e l'aumento del rapporto E/E' al TDI sono reperti piuttosto comuni nei pazienti trattati con chemioterapia.

Nonostante la molteplicità degli studi, sono ancora moltissimi gli interrogativi e i punti aperti determinati, in parte, dalla novità e complessità della materia e, in parte, dalle carenze della

letteratura esistente. Uno dei problemi più importanti è rappresentato dall'assenza di un'univoca definizione di cardiotossicità e dalla sua dipendenza da un parametro, la FEVS, la cui caratteristica è quella di essere estremamente variabile e poco specifico.

Inoltre, gli studi fino ad oggi condotti sono stati eseguiti su popolazioni ristrette e selezionate, con tempistiche dei controlli ecocardiografici non standardizzate.

In questo contesto si inserisce il nostro studio, che si propone di valutare i parametri ecocardiografici di funzione sistolica e diastolica in tutti i pazienti afferenti all'ambulatorio cardio-oncologico dell'Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti di Ancona" in previsione del trattamento farmacologico antineoplastico per carcinoma della mammella. Lo studio ha le seguenti finalità:

- creare un database rilevante dal punto di vista numerico e il più eterogeneo possibile in grado di confermare e rafforzare l'utilità dei parametri ecocardiografici indicativi di cardiotossicità;
- rilevare la presenza di parametri ecocardiografici subclinici in grado di avere un ruolo predittivo di cardiotossicità e che permettano una diagnosi precoce in tal senso;

2.2 MATERIALI e METODI

2.2.1 POPOLAZIONE E ARRUOLAMENTO

In questo studio osservazionale prospettico sono stati selezionati i pazienti afferenti all'Ambulatorio Cardioncologico dedicato, della Clinica di Cardiologia ed Aritmologia dell'Università Politecnica delle Marche (Ancona), che presentavano i seguenti criteri di inclusione:

- diagnosi citologica e istologica di carcinoma duttale o lobulare della mammella;
- trattamento chemioterapico in regime sia neo-adiuvante che adiuvante;
- pazienti che hanno completato un follow up di almeno 4 visite fino a 16 visite di controllo all'ambulatorio di Cardioncologia;
- assenza di precedente diagnosi di scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra;

Sono stati esclusi dall'analisi statistica i pazienti che presentavano più di 4 visite di follow up all'ambulatorio di cardioncologia. All'inizio della prima visita a ciascun paziente è stata illustrata la finalità scientifica dello studio e il protocollo che sarebbe stato seguito, che prevede una valutazione basale prima dell'inizio della chemioterapia e successive

valutazioni seriate, effettuate con un follow up medio di circa 15 mesi definito in base al tipo di farmaco chemioterapico, all'incidenza con cui questo può provocare cardiotossicità nel paziente e, infine, all'eventuale conclusione del trattamento.

I pazienti che avessero mostrato sviluppo di cardiotossicità, in una qualsiasi delle sue manifestazioni, sarebbero stati rivalutati con visite aggiuntive ravvicinate a 1 mese circa.

2.2.2 RACCOLTA DATI

Per ogni paziente inserito all'interno del protocollo di follow-up è stata valutata in maniera approfondita l'anamnesi patologica prossima e remota, al fine di esaminare l'eventuale presenza di fattori di rischio cardiovascolare, tra cui

- ipertensione (definita come valori di PA>140/90 mmHg nel paziente con età>18 aa e <79 aa o valori di PA> 160/90 mmHg nel paziente con età>80 aa in differenti misurazioni o trattamento in corso con antiipertensivi);
- diabete mellito (glicemia a digiuno > 126 mg/dl o > 200 mg/dl dopo 120' da carico orale o singolo valore di HbA1C > 6.5% o presenza di terapia specifica);
- dislipidemia (valori di colesterolemia totale > 190 mg/dl, trigliceridi > 150 mg/dl o terapia ipolipemizzante in corso);
- abitudine tabagica (espressa in numero di sigarette/die);
- sovrappeso corporeo (BMI>25);
- familiarità per malattie cardiovascolari

Attraverso l'anamnesi cardiovascolare prossima e remota si è ricercata la presenza di precedenti eventi avversi cardiovascolari come coronaropatia, infarto del miocardio, angioplastica coronarica, bypass aorto-coronarico, stroke o TIA e arteriopatia obliterante periferica.

Si è valutata, inoltre, la presenza di eventuali comorbidità, quali insufficienza renale, anemia e BPCO, e i farmaci quotidianamente assunti dal paziente.

Da un punto di vista oncologico è stata valutata attentamente la situazione del paziente, grazie alla più recente lettera di dimissione della clinica di oncologia, segnalando in particolare il tipo di neoplasia, l'istotipo, lo stadio alla diagnosi e la chemioterapia effettuata o da effettuare. Nelle visite successive l'anamnesi è stata in particolar modo focalizzata sull'eventuale comparsa dei sintomi (dispnea secondo la classe funzionale NYHA, angor, cardiopalmo, astenia, affaticabilità, lipotimia/sincope), eventuali ospedalizzazioni (escluse

quelle per i cicli di chemioterapia) per episodi di scompenso cardiaco, aritmie o episodi ischemici cardiovascolari.

In ogni visita sono stati misurati:

- l'altezza dei pazienti tramite scala graduata ed espressa in cm;
- il peso su bilancia meccanica ed approssimato al Kg

Grazie alla misurazione dei due parametri di cui sopra è stato possibile calcolare il Body Mass Index (BMI) e dividere i pazienti rispettivamente in normopeso ($BMI < 25$), sovrappeso (BMI compreso tra 25-30) ed obesi ($BMI > 30$).

È stata, altresì, misurata la pressione arteriosa seguendo le attuali linee guida della Società Europea dell'Iipertensione e della Società Europea di Cardiologia.

Le linee guida sopra citate prevedono che la misurazione venga effettuata dopo almeno 5 minuti di riposo in posizione seduta ad entrambe le braccia mediante l'utilizzo di uno sfigmomanometro dotato di cuffia di dimensioni adatte alle braccia del paziente e, che la stessa venga ripetuta una terza volta sul braccio dove è stata riscontrata una pressione maggiore, per poi ricavarne una media.

Per quanto riguarda l'esame obiettivo sono state riportate in cartella le informazioni relative ai segni di possibile scompenso cardiaco (terzo tono, edemi declivi, turgore delle giugulari, epatomegalia, rumori umidi polmonari). Sono stati valutati, dunque, i polsi arteriosi e completato l'esame obiettivo con quello polmonare.

Sono stati raccolti i dati relativi agli esami ematochimici effettuati presso il laboratorio centrale dell'Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti di Ancona" e prelevati in occasione del più recente ciclo di chemioterapia. In particolare sono stati raccolti:

- Hb: emoglobina (g/dl)
- Creatininemia (mg/dl) e filtrato glomerulare stimato (eGFR) calcolato con la formula MDRD
- BNP (pg/ml)
- Troponina I (ng/l)
- CK-MB (ng/ml)

Per ogni paziente è stato eseguito un ECG a 12 derivazioni ad ogni visita (Cardioline, Elan 1100).

Per ogni tracciato sono state analizzate:

- la presenza di ritmo sinusale;
- la frequenza cardiaca (HR);
- la durata dell'intervallo PR;

- l'eventuale presenza di BAV;
- la durata dell'intervallo QRS, al fine di evidenziare la presenza di disturbo di conduzione intraventricolare (con particolare attenzione all'insorgenza di emblocco anteriore sinistro che è un possibile marker di insufficienza cardiaca congestizia);
- la durata dell'intervallo QTc (corretto secondo la formula di Bazett);
- alterazioni della ripolarizzazione;
- presenza di onde Q patologiche.

L'analisi statistica è stata condotta mediante il software dedicato SPSS 21.0 per Windows, utilizzando come livello di significatività una $p < 0,05$ (2-tailed).

La popolazione è stata suddivisa in due gruppi sulla base della presenza/assenza di cardiotossicità ed il confronto è stato condotto mediante Test T di student per le variabili continue e Test del χ^2 o il Test di Fisher ove più opportuno per quelle categoriali.

2.2.3 ECOCARDIOGRAFIA

Gli esami ecocardiografici sono stati condotti mediante sonda monoplana 4 MHz (M4S) dell'ecografo Vivid 7 Pro (GE Medical Systems, Milwaukee) da operatori esperti dedicati. Le immagini acquisite digitalmente, registrando almeno 3 battiti consecutivi, sono state rianalizzate off-line tramite software dedicato (EchoPAC versione 13; GE Medical Systems) da un singolo operatore, che in ultimo ha derivato le misure ecocardiografiche standard (secondo le raccomandazioni dell'American Society of Echocardiography) e i parametri di deformazione miocardica seguendo i protocolli del Vendor (GE Medical Systems).

Le immagini ecocardiografiche sono state ottenute con il paziente supino in decubito laterale sinistro, al termine di un'espiazione normale minimizzando la profondità, allo scopo di ottimizzare il frame rate (fps 40-80), con gating ECG-grafico. Attraverso il posizionamento della sonda fra il terzo e quarto spazio intercostale sinistro, è stato possibile ottenere la proiezione parasternale asse lungo e tre proiezioni in asse corto, rispettivamente a livello del piano valvolare mitralico, a livello delle corde tendinee e a livello dei muscoli papillari.

Con la metodica M-mode è stato poi possibile ottenere, a partire dalla parasternale in asse lungo, lo spessore parietale del setto interventricolare, del diametro cavitario del ventricolo sinistro e della parete posteriore attraverso il posizionamento del cursore a livello delle corde tendinee. Sempre con la stessa metodica M-mode in proiezione apicale 4 camere, ottenuta con la sonda a livello del quinto spazio intercostale fra l'emiclaveare e l'ascellare anteriore, è stato misurato il TAPSE posizionando il cursore a livello della porzione laterale dell'anello

tricuspidalico. Per il calcolo della LVEF è stato usato il metodo di Simpson biplano, ottenendo un minimo di 3 set completi di misurazioni da cui venivano selezionati i valori medi e tali volumi biplani ricavati venivano poi indicizzati per la BSA. Dalla proiezione apicale a 4 camere con metodica B-mode, mediante traccia manuale, è stata calcolata l'area degli atri destro e sinistro (cm²). La funzione diastolica è stata valutata secondo le indicazioni contenute in "Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography" con l'uso del Doppler pulsato a livello del flusso trans mitralico, che ha permesso di calcolare la velocità di picco precoce (E) e tardiva (A) di riempimento diastolico; analogamente con metodica Doppler pulsato tissutale a livello dell'anulus mitralico mediale e laterale sono stati ottenuti i valori di E' (riempimento passivo del VS), A' (sistole atriale), S' (velocità di picco sistolica) ed il rapporto E/E'. La disfunzione ventricolare sinistra è stata definita in base ai valori di LVEF, considerando indice di cardiotossicità una diminuzione sintomatica della stessa di almeno 5 punti percentuali fino a valori < 55%, oppure una diminuzione di 10 punti senza sintomi (criteri CREC), in aggiunta ad un riscontro tout-court di una LVEF < 50%.

3 RISULTATI

3.1 CARATTERISTICHE POPOLAZIONE GENERALE

Nel periodo compreso tra Dicembre 2013 e Maggio 2020 sono stati arruolati tutti i pazienti che afferivano al nostro Ambulatorio di Cardio-oncologia in previsione del trattamento chemioterapico per carcinoma mammario.

Si è potuto creare un database costituito da 364 soggetti principalmente di sesso femminile (361 donne e 3 uomini) con un'età media di 79,21 anni e un BMI medio di 25,58 kg/m² (tabella 1).

Le caratteristiche agli esami ematochimici della popolazione sono rappresentati nella tabella 2. In particolare, nessun paziente presentava alterazioni significative della troponina, CK-MB e BNP. I pazienti sono stati valutati con visita cardiologica, ECG ed ecocardiogramma colordoppler prima di essere sottoposti ai cicli terapeutici del protocollo oncologico e successivamente sono stati seguiti mediante follow up cardiologico ambulatoriale.

(TABELLA 1)

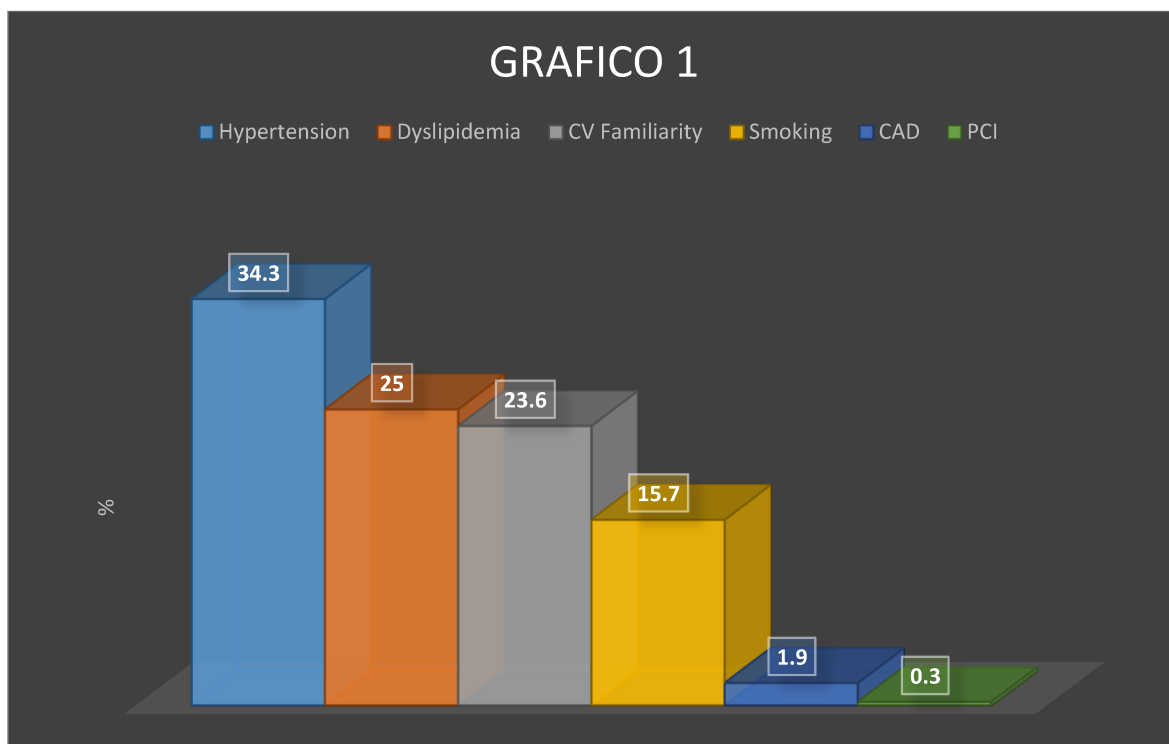
CARATTERISTICHE GENERALI	MEDIA
ETA'	79
ALTEZZA	1,62
PESO	67
BMI	25,58
PAS	126
PAD	78

(TABELLA 2)

CARATTERISTICHE EMATOCHIMICHE	MEDIA
TROPONINA	0,045
CK-MB	0,431
BNP	7,47
CREATININA	0,637
eGFR	94,68
EMOGLOBINA	10,43

I principali fattori di rischio cardiovascolare della nostra popolazione sono risultati essere:

- l'ipertensione arteriosa sistemica;
- la dislipidemia;
- la familiarità per eventi cardiovascolari;
- l'abitudine tabagica (Grafico 1, Tabella 3).



(TABELLA 3)

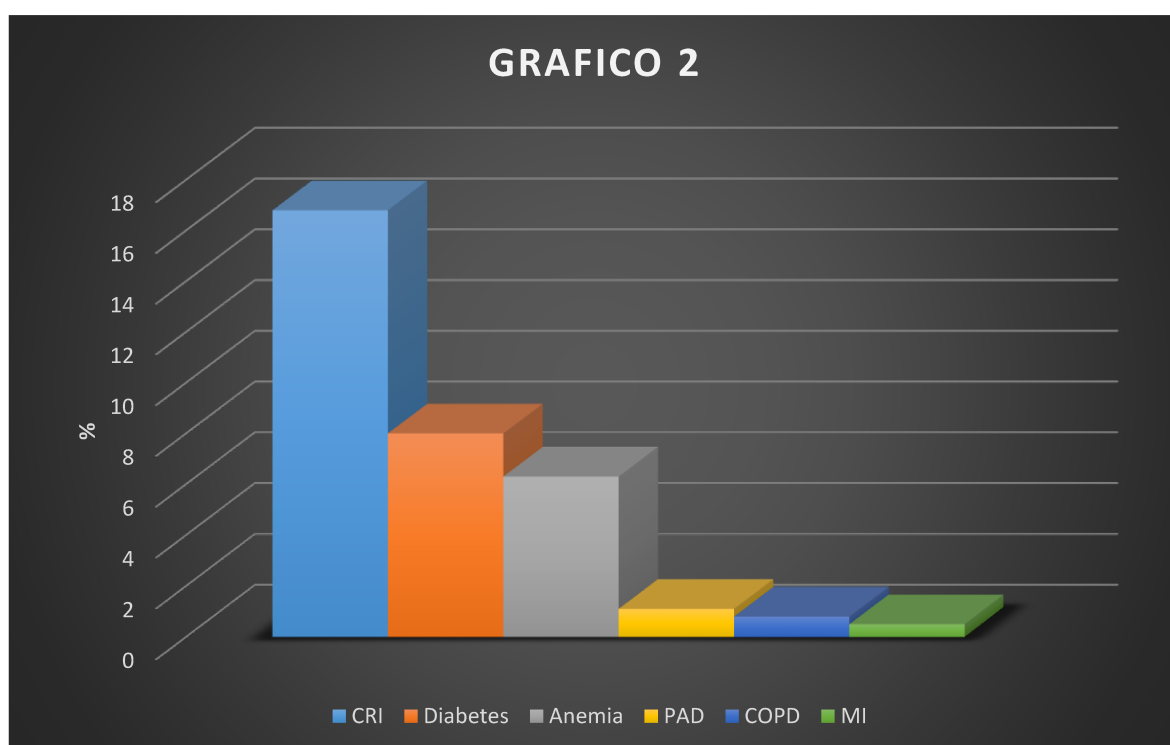
FATTORI DI RISCHIO	N.	%
Ipertensione	125	34,3
Dislipidemia	92	25,3
Familiarità	86	23,6
Fumo di sigaretta	57	15,7
Coronaropatia	7	1,9

Angioplastica	1	0,3
---------------	---	-----

Le principali comorbidità emerse sono:

- l'insufficienza renale cronica;
- il diabete mellito;
- l'anemia.

Molto meno rappresentate risultano essere l'arteriopatia obliterante periferica, la BPCO e la cardiopatia ischemica (grafico 2, tabella 4).

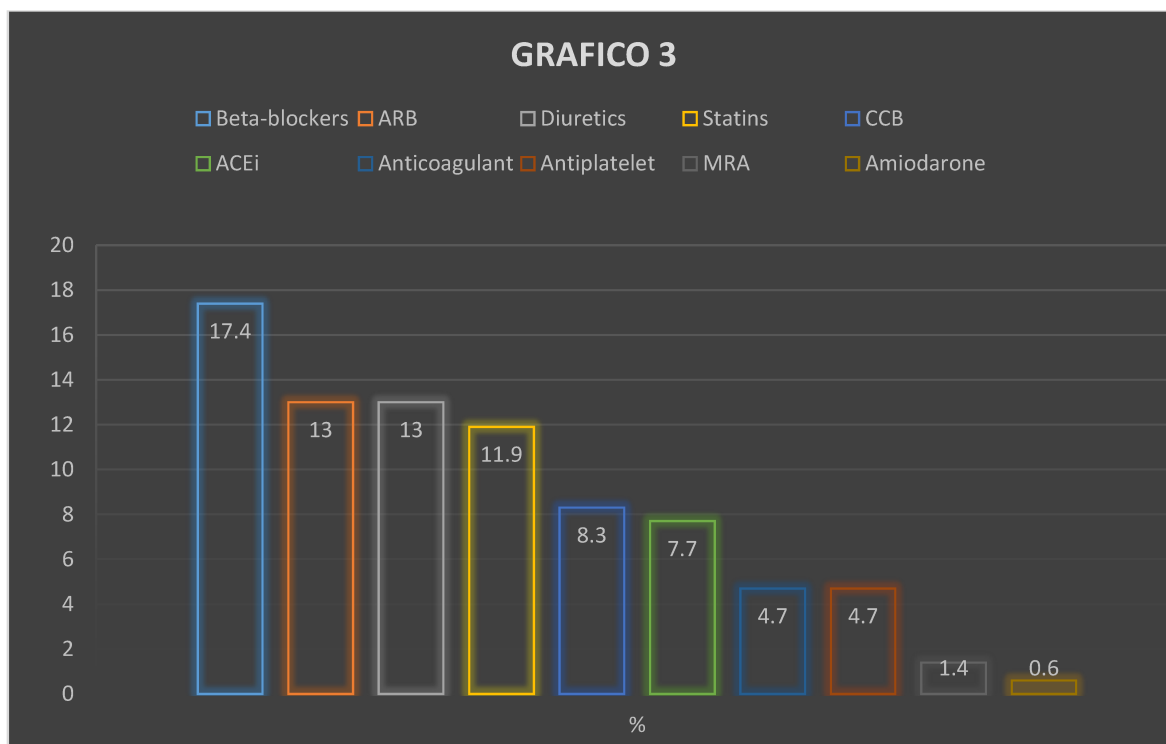


(TABELLA 4)

COMORBIDITA'	N.	%
CRI	61	16,8
DIABETES	29	8
ANEMIA	23	6,3
PAD	4	1,1

COPD	3	0,8
MI	2	0,5

I principali farmaci cardiologici prescritti ai pazienti afferenti all'ambulatorio di cardio oncologia sono risultati essere sartani e ACE-inibitori (20,70%), beta-bloccanti (17,40%), diuretici (13%) e statine (11,90%) seguiti, poi, da una quota inferiore di calcio-antagonisti, anticoagulanti, antiaggreganti e antialdosteronici (grafico 3, tabella 5). Tali terapie risultano essere coerenti con quanto riportano le Linee Guida per il trattamento delle patologie cardiovascolari rappresentate nella popolazione studiata.



(TABELLA 5)

TERAPIA	%
ARB e ACEi	20,7
Beta-blockers	17,4
ARB	13

Diuretics	13
Statins	11,9
CCB	8,3
ACEi	7,7
Anticoagulant	4,7
Antiplatelet	4,7
MRA	1,4
Amiodarone	0,6

3.2 ANALISI ECOCARDIOGRAFICA

Al momento dell'analisi dei dati, 122 pazienti sui 364 del database avevano già completato un follow up di 4 visite ambulatoriali e, pertanto, su questo campione è stata condotta l'analisi statistica.

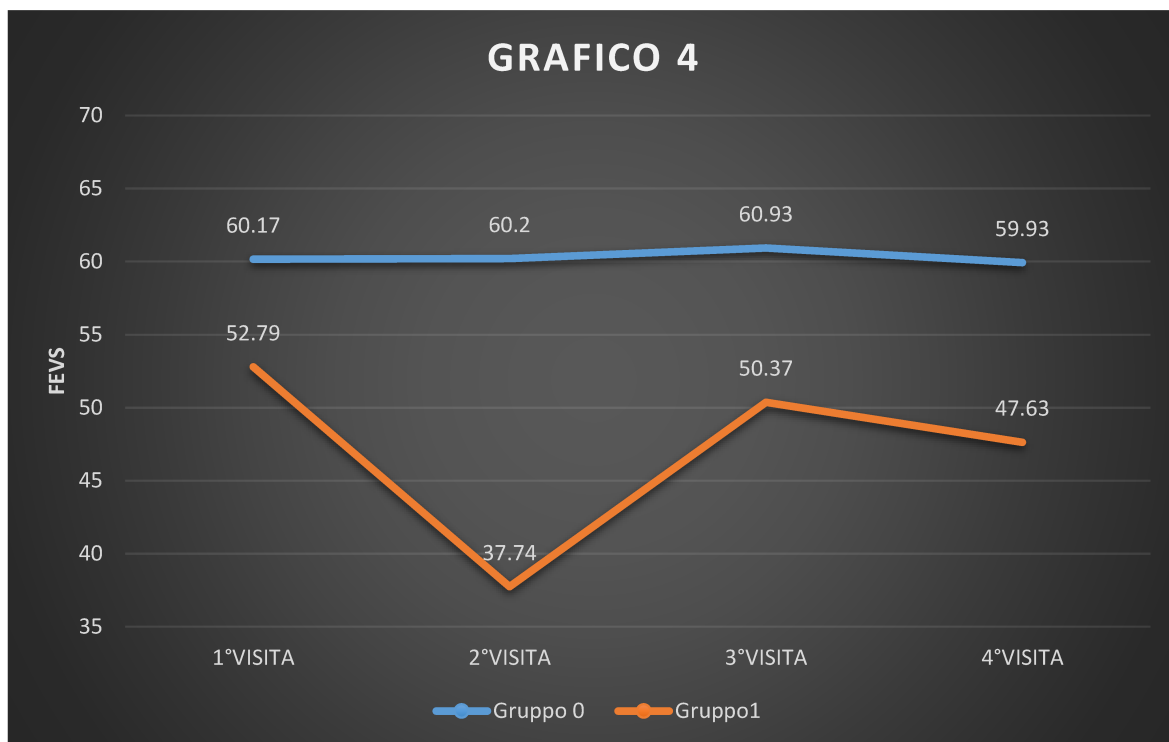
Al fine di ottenere una valutazione completa ed accurata abbiamo studiato l'evoluzione temporale di alcuni parametri ecocardiografici correlati con la funzione sistolica e la funzione diastolica. Alla prima visita i principali parametri ecocardiografici esaminati sono stati:

- frazione d'eiezione media del 59%;
- volumi medi del ventricolo sinistro in tele-diastole indicizzati per la superficie corporea pari a 48 ml/m² e volumi medi del ventricolo sinistro in tele-sistole indicizzati per la superficie corporea pari a 20 ml/m²;
- aree atriali medie rispettivamente di 15 cm² a sinistra e 12 cm² a destra;
- massa ventricolare sinistra indicizzata per la superficie corporea pari a 81,78 gr/m²;
- massa ventricolare sinistra indicizzata per l'altezza pari a 38,93 gr/m;
- TAPSE medio di 20 mm;
- PAPs media di 20 mmHg
- rapporto onda E/onda A pari a 1,04
- rapporto E/E' pari a 9,08.

Tra i 122 pazienti studiati 19 sono stati classificati come affetti da cardiotossicità secondo i criteri CREC ed ESMO (denominati GRUPPO 1), mentre i restanti 103 non hanno presentato i criteri suggestivi per la diagnosi di cardiotossicità (denominati GRUPPO 0). Pertanto, una percentuale pari al 15% dei pazienti della nostra popolazione ha sviluppato criteri indicativi di cardiotossicità. Dal confronto tra i due gruppi in cui abbiamo suddiviso il nostro campione i parametri ecocardiografici che hanno raggiunto una rilevanza statistica sono stati:

- la FEVS (Grafico 3);
- il rapporto onda E/onda A (Grafico 4);
- il LVM/BSA (Grafico 5).
- LVEDV/BSA (Grafico 6)
- LVESV/BSA (Grafico 7)
- TAPSE (Grafico 8)

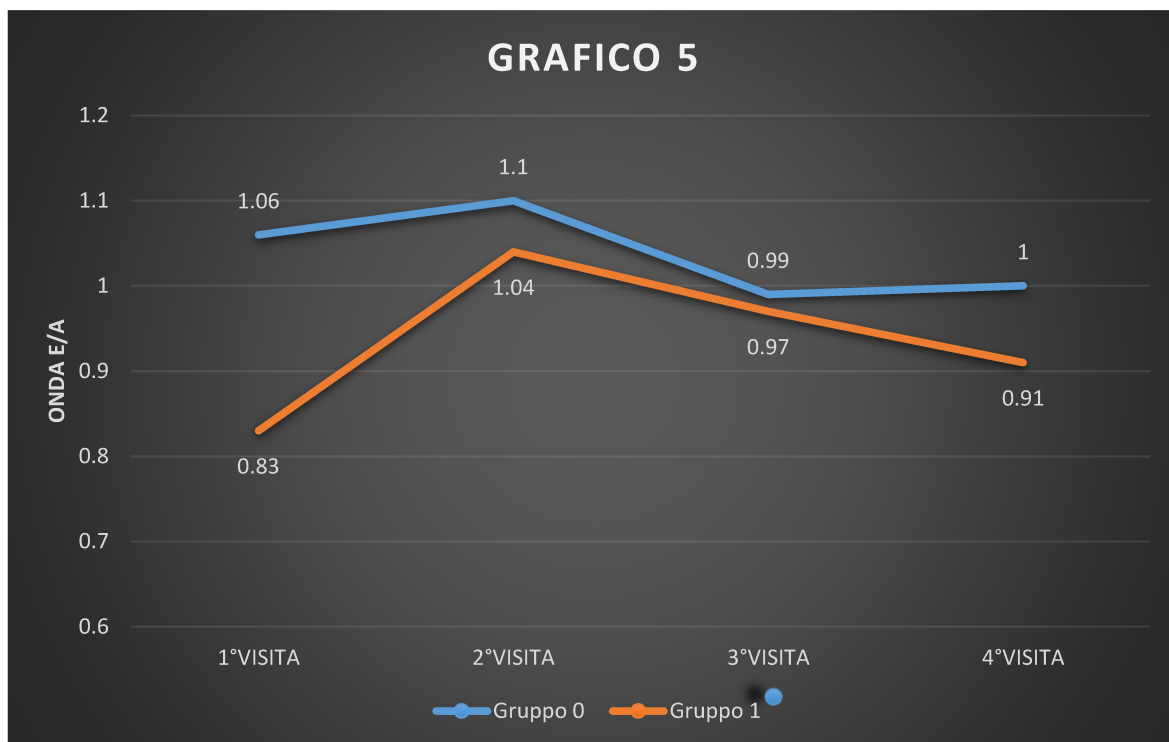
FRAZIONE DI EIEZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO (FEVS): Nel gruppo 0 la FEVS ha presentato un andamento pressoché stabile nel tempo (FE pari al 60% con oscillazioni minime tra le 4 visite); diversamente è accaduto nel Gruppo 1 in cui la FEVS alla prima visita pre chemioterapia già si è presentata ai valori inferiori della norma. La FEVS del Gruppo 1 è sistematicamente ridotta se confrontata con quella del Gruppo 0 e, in particolare, è caratterizzata da una drastica riduzione tra la prima e la seconda visita di follow up (fino ad una media del 37,7%) cui è seguito un incremento della FEVS alle visite successive che, comunque, si attesta a valori ridotti di circa 10 punti percentili rispetto al gruppo 0 (Grafico 4 e Tabella 6).



(TABELLA 6)

FE	1°VISITA	2°VISITA	3°VISITA	4°VISITA
Gruppo 0	60,17	60,2	60,93	59,93
Gruppo 1	52,79	37,74	50,37	47,63

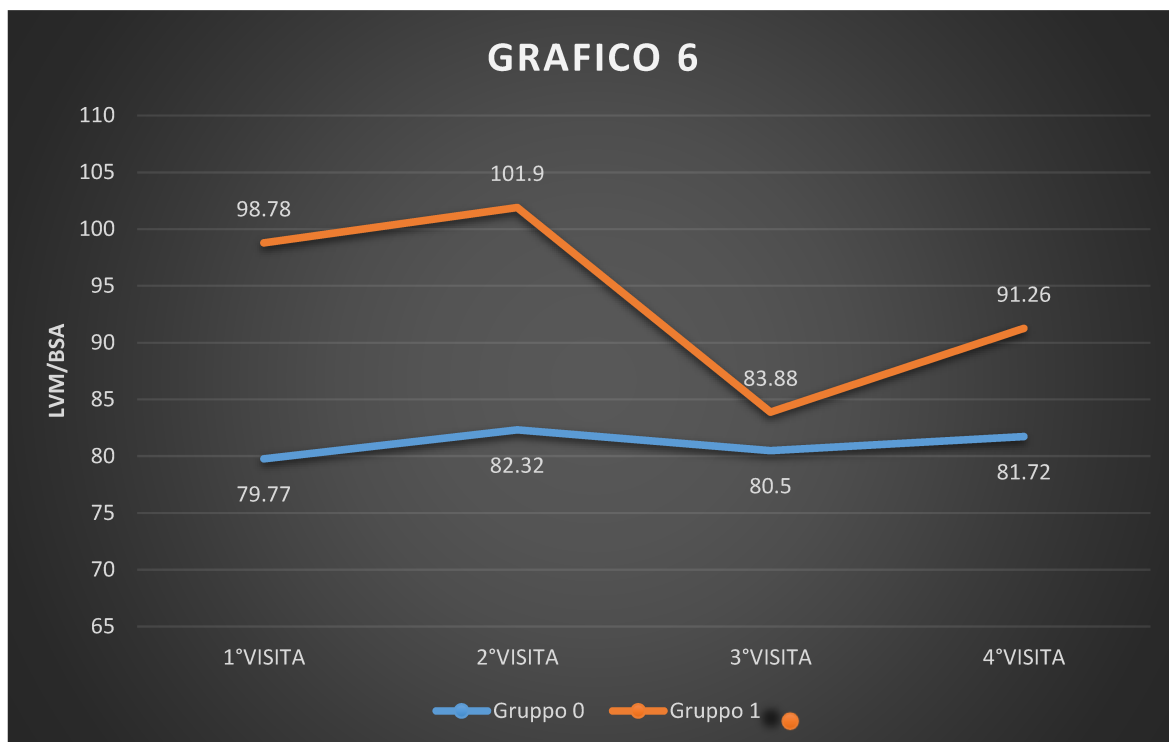
RAPPORTO ONDA E/ONDA A: L'analisi dei dati relativi al rapporto onda E/ onda A ha mostrato nel Gruppo 0 un valore medio tendenzialmente superiore a uno (con minime oscillazioni durante il follow up). Al contrario i pazienti del Gruppo 1 già alla prima visita hanno presentato un'alterazione della performance cardiaca (così come avevamo notato anche per la FEVS) valutabile come inversione del rapporto onda E/onda A a valori inferiori a 1 (ed in particolare una media di 0,83). Alla seconda visita tale rapporto ha evidenziato un incremento, per poi confermarsi alla terza e quarta visita su valori persistentemente inferiori a uno (Grafico 5 e Tabella 7).



(TABELLA 7)

Onda E/Onda A	1°VISITA	2°VISITA	3°VISITA	4°VISITA
Gruppo 0	1,06	1,1	0,99	1
Gruppo 1	0,83	1,04	0,97	0,91

MASSA VENTRICOLARE SINISTRA INDICIZZATA PER LA SUPERFICIE CORPOREA (LVM/BSA): Un altro parametro che ha presentato una significatività statistica è LVM/BSA. Nel Gruppo 0 il dato si è presentato sistematicamente in tutte e 4 le visite, all'interno del range di normalità. Nel Gruppo 1 già alla prima visita il LVM/BSA è aumentato e tale dato si è confermato alle visite successive. In particolare, alla terza e alla quarta visita si è assistito ad una riduzione di tale parametro che si è collocato ai limiti superiori della norma (Grafico 6 e Tabella 8).



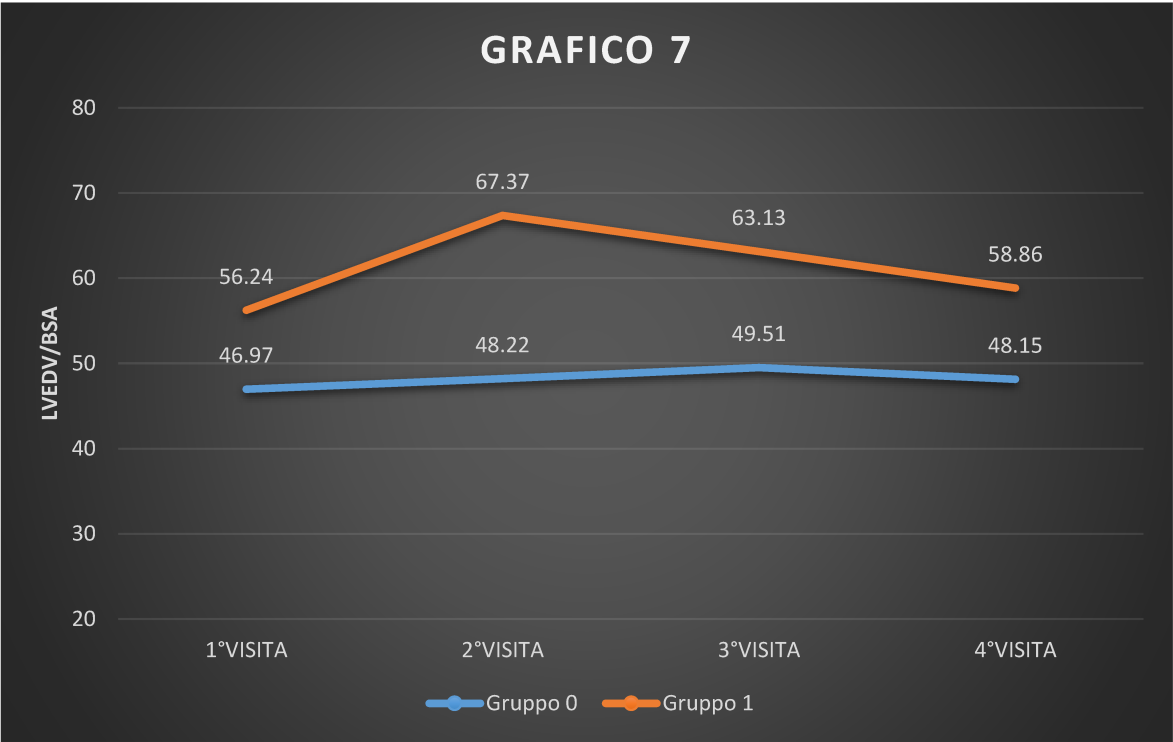
(TABELLA 8)

LVM/BSA	1°VISITA	2°VISITA	3°VISITA	4°VISITA
Gruppo 0	79,77	82,32	80,5	81,72
Gruppo 1	98,78	101,9	83,88	91,26

VOLUME TELEDIASTOLICO VENTRICOLARE SINISTRO INDICIZZATO PER LA SUPERFICIE CORPOREA(LVEDV/BSA):

Questo parametro ecocardiografico in entrambi i gruppi è risultato essere costantemente nel range di normalità. Tuttavia, durante il follow up, mentre nel gruppo 0 il LVED/BSA non ha presentato modifiche di rilievo (minime oscillazioni rispetto ai dati iniziali) nel gruppo 1,

già alla visita di reclutamento, è risultato significativamente superiore rispetto al gruppo di confronto, con una netta tendenza all’aumento alla seconda visita cardiologica post chemioterapia e successiva conferma alle successive visite cardiologiche programmate(Grafico 7 e Tabella 9).

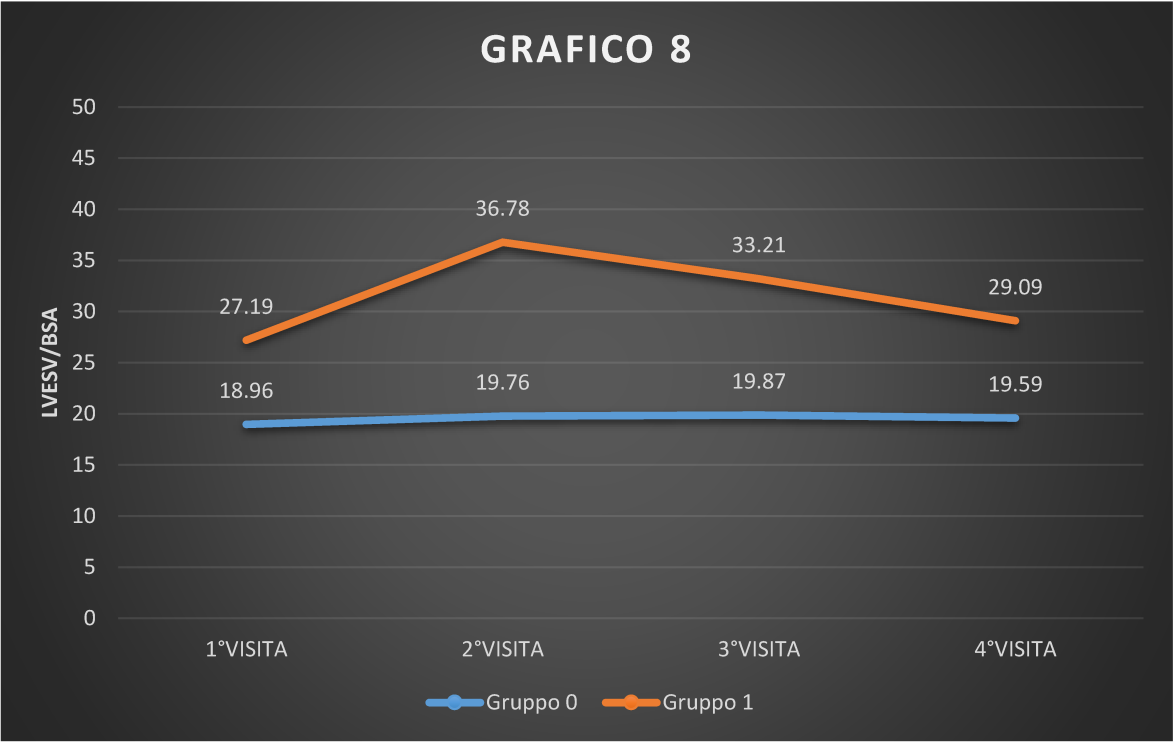


(TABELLA 9)

LVEDV/BSA	1°VISITA	2°VISITA	3°VISITA	4°VISITA
Gruppo 0	46,97	48,22	49,51	48,15
Gruppo 1	56,24	67,37	63,13	58,86

VOLUME TELESISTOLICO VENTRICOLARE SINISTRO INDICIZZATO PER SUPERFICIE CORPOREA (LVESV/BSA): Questo parametro ecocardiografico è stabile durante l’intero follow-up nel gruppo 0 mentre presenta un andamento significativamente

differente nel gruppo che ha sviluppato cardiotossicità da farmaci. Infatti alla prima visita del gruppo 1 il LVESV/BSA, sebbene risulti ai limiti superiori della norma, è significativamente aumentato rispetto al gruppo 0; risulta francamente al di fuori del range di normalità alla seconda e terza visita; infine, alla quarta visita, torna a valori sovrapponibili a quanto emerso all’ecocardiogramma pre chemioterapia (Grafico 8 e Tabella 10).

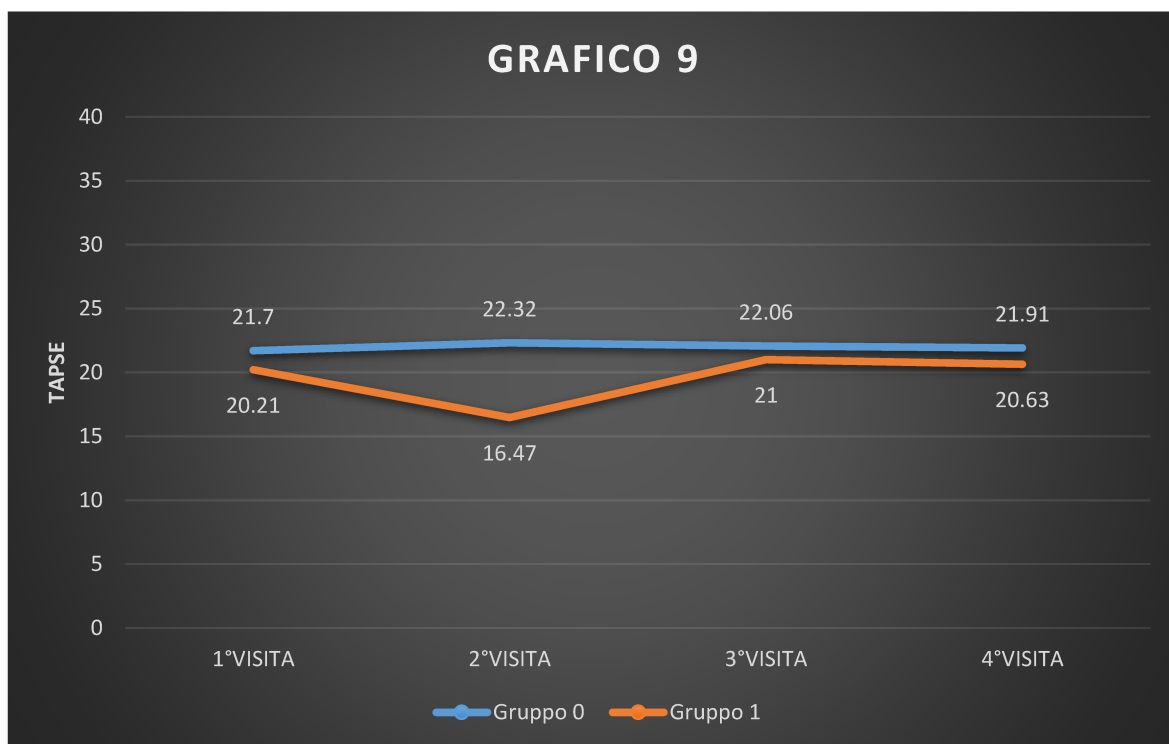


(TABELLA 10)

LVESVBSA	1°VISITA	2°VISITA	3°VISITA	4°VISITA
Gruppo 0	18,96	19,76	19,87	19,50
Gruppo 1	27,19	36,78	33,21	29,09

TAPSE ovvero la **capacità di escursione cranio caudale dell’anello della valvola tricuspidale nel corso della sistole ventricolare**: alla visita pre chemioterapia, analogamente agli altri parametri analizzati, anche il TAPSE presenta delle differenze nel gruppo 1 rispetto

al gruppo 0. In quest'ultimo i valori rimangono pressoché costanti durante le visite cardiologiche programmate. Nel gruppo 1 alla seconda visita di follow up tale parametro si riduce e si presenta ai limiti inferiori della norma per poi aumentare alla terza e alla quarta visita rimanendo comunque al di sotto dei valori dei pazienti del gruppo 0 (Grafico 9 e Tabella 11).



(TABELLA 11)

TAPSE	1°VISITA	2°VISITA	3°VISITA	4°VISITA
Gruppo 0	21,70	22,32	22,06	21,91
Gruppo 1	20,21	16,47	21,00	20,63

Gli altri parametri ecocardiografici indagati non hanno raggiunto criteri di rilevanza statistica e neppure una tendenza che possa far supporre la necessità di ampliare la casistica esaminata per ottenere risultati significativi.

4 DISCUSSIONE

Il nostro studio, attraverso i risultati ottenuti, conferma e rafforza i dati della letteratura scientifica sul ruolo dell'Ecocardiogramma Colordoppler Transtoracico 2D come tecnica di imaging fondamentale nell'individuazione del danno miocardico associato alla chemioterapia in pazienti affetti da carcinoma mammario.

L'incidenza di cardiotossicità riscontrata nella popolazione presa in esame, pari al 15% ed in linea con quanto riportato in letteratura, fa comprendere come il tema affrontato sia rilevante ed attuale, soprattutto per la tipologia di pazienti e per le problematiche che essi già devono affrontare. Pertanto, un obiettivo fondamentale è stato quello di minimizzare gli effetti cardiovascolari avversi tenendo conto dell'ottima prognosi di cui godono questi pazienti relativamente alla problematica oncologica. Questo studio è riuscito a dimostrare gli obiettivi che si era posto, già elencati nel Capitolo 2, ed i suoi punti di forza sono:

- la numerosità del campione, composto da 122 pazienti, assolutamente confrontabile con gli altri lavori presenti in letteratura;
- la durata del follow up con una media di 15 mesi (+ o - 3 mesi)
- la composizione del campione estremamente variabile e rispondente alla realtà clinica, essendo selezionato dall'ambulatorio cardioncologico della struttura sanitaria "Ospedali Riuniti di Ancona";
- la variabilità dei regimi chemioterapici a cui questi pazienti sono stati sottoposti.

Nel nostro studio non sono stati attuati criteri di esclusione inerenti il trattamento chemioterapico a differenza di studi precedenti, che hanno selezionato i pazienti trattati in monoterapia con solo antracicline o con solo trastuzumab, o con la sola combinazione dei due.

Abbiamo confermato la presenza di una riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro nei pazienti che sviluppano cardiotossicità da farmaci così come abbiamo dimostrato una tendenza all'alterazione della funzione sistolica del ventricolo destro attraverso il TAPSE. Questo indica la presenza di un'alterazione della funzionalità sistolica globale secondaria al regime chemioterapico instaurato. I risultati ottenuti con l'analisi dei dati inerenti il parametro "Frazione di eiezione ventricolare sinistra" si allineano perfettamente con quanto riportato in letteratura. In particolare, alla visita cardiologica pre-trattamento chemioterapico, nel gruppo di pazienti che poi svilupperanno cardiotossicità, la FE è risultata essere ai limiti inferiori della norma. Tale dato suggerisce che una FE ai limiti inferiori della

norma possa essere un fattore predittivo per il successivo sviluppo di cardiotossicità da farmaci.

Qualche osservazione critica sull'utilizzo del parametro ecocardiografico “frazione di eiezione del ventricolo sinistro”:

- come ampiamente riportato da numerosi studi scientifici, i dati dell'ecocardiografia metodica operatore-dipendente, spesso presentano un'ampia variabilità
- la riduzione della FE all'ecocardiogramma colordoppler non permette di individuare precocemente il danno d'organo, ma semplicemente ne attesta la presenza quando ormai può risultare irreversibile.
- la sola determinazione della FE indaga l'eventuale alterazione della funzionalità sistolica, che è sicuramente la più frequente manifestazione di cardiotossicità, ma non è l'unica.

Alla luce di tali considerazioni, con questo studio abbiamo anche indagato la presenza di eventuale disfunzione diastolica, che solitamente precede a livello subclinico la disfunzione sistolica.

Tra i diversi parametri ecocardiografici indagati per lo studio della funzione diastolica è risultato significativo il rapporto tra l'onda E (picco di velocità dello svuotamento passivo) e l'onda A (picco di velocità di flusso atriale). L'inversione di tale rapporto ($E/A < 1$) indica una disfunzione diastolica di primo grado ed è presente nel gruppo di pazienti che svilupperanno cardiotossicità già alla visita di reclutamento pre chemioterapia. Anche tale risultato è in linea con i dati della letteratura scientifica. Inoltre, come per la FE, alla visita cardiologica pre-trattamento chemioterapico, nel gruppo di pazienti che poi svilupperanno cardiotossicità, l'inversione del rapporto onda E/onda A era già significativo. Anche in questo caso il dato suggerisce che l'alterato rapporto onda E/onda A possa essere un fattore predittivo per il successivo sviluppo di cardiotossicità da farmaci.

Discorso analogo può essere traslato al ruolo di altri parametri ecocardiografici, peraltro legati tra loro, ovvero la massa ventricolare sinistra indicizzata per la superficie corporea e i volumi ventricolari telediastolici e telesistolici indicizzati per la superficie corporea.

L'analisi dei pazienti che hanno sviluppato cardiotossicità ha mostrato una differenza significativa di questi parametri. Ciò ad indicare che i pazienti che presentano segni di sovraccarico ventricolare e segni di rimodellamento della struttura del ventricolo sinistro

possono sviluppare cardiotossicità da farmaci con una probabilità maggiore rispetto a chi non presenta tale sovraccarico e tale rimodellamento.

In considerazione di ciò che abbiamo riscontrato quello che si evince dal nostro studio è che:

- quando la FEVS si riduce in maniera drastica, come succede alla seconda visita di follow up, sono alterati già anche altri parametri ecocardiografici ad indicare una disfunzione cardiaca globale.

- alcuni parametri ecocardiografici di disfunzione diastolica sono correlati al possibile sviluppo di cardiotossicità

5. CONCLUSIONI

La prognosi dei pazienti affetti da carcinoma mammario è progressivamente migliorata grazie ai progressi raggiunti in ambito diagnostico/terapeutico. A fronte degli ottimi risultati ottenuti è purtroppo aumentata l'incidenza di CARDIOTOSSICITA', intesa come danno cardiovascolare secondario al trattamento chemioterapico, con insorgenza sia precoce, ovvero in corso di protocollo oncologico, sia tardiva, ovvero successiva all'interruzione del protocollo oncologico o dopo la conclusione del protocollo stesso. Con queste premesse sta diventando fondamentale il ruolo della cardio-oncologia, il cui obiettivo è proprio quello di prevenire le complicanze cardiovascolari del trattamento antineoplastico e di fungere da facilitatore del trattamento stesso.

Le tecniche di imaging cardiovascolari sono fondamentali per una diagnosi precoce di cardiotossicità. Pertanto, abbiamo pensato di valutare quei parametri ecocardiografici potenzialmente in grado di avere un ruolo predittivo di cardiotossicità e, quindi, in grado di permettere una diagnosi precoce in tal senso.

I principali dati emersi dal nostro studio ci indicano che tra i pazienti in previsione di chemioterapia per carcinoma mammario, quelli con una funzione sistolica ventricolare sinistra ai limiti bassi della norma e che presentano iniziali segni di sovraccarico ventricolare sinistro con rimodellamento ventricolare sinistro e presentano anche disfunzione diastolica hanno una maggior probabilità di sviluppare cardiotossicità da farmaci.

Questa considerazione è fondamentale e ci permette di concludere che in pazienti con queste caratteristiche ecocardiografiche è doveroso essere più incisivi, sia a livello di un follow up (ad es. visite di controllo temporalmente ravvicinate, valutazione della funzione sisto/diastolica anche attraverso l'uso di altre metodiche: eco3D, strain, ecostress etc.), che

eventualmente a livello terapeutico instaurando trattamenti cardioprotettivi precoci (ad es. beta bloccanti, ACE inibitori etc.), per prevenire l'insufficienza cardiaca ed evitare l'interruzione del protocollo oncologico.

In definitiva il nostro studio ha confermato i dati della letteratura cercando di indicare quali possono essere le strade future su cui focalizzare l'attenzione.

- [1] Curigliano, G. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann. Oncol.* 23, (2012).
- [2] ISTAT, Annuario statistico italiano. <http://www.istat.it/it/files/2019/12/ASI-2019.pdf>.
- [3] Ministero della salute, numeri del cancro in Italia 2019, il rapporto AIOM-AIRTUM.
- [4] Howlader N, Ries LAG, Mariotto AB, Reichman ME, Ruhl J, Cronin KA. Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1584-1598.
- [5] Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA.* 2005; 294:1255-1259.
- [6] . Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:220-241.
- [7] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65: 5-29.
- [8] Jemal A, Ward E, Thun M. Declining death rates reflect progress against cancer [serial online]. *PLoS One.* 2010;5:e9584.
- [9] . Bodai BI, Tusio P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J.* 2015;19:48-79
- [10] Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:220-241
- [11] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65: 5-29.
- [12] Bodai BI, Tusio P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J.* 2015;19:48-79.
- [13] Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:220-241.
- [14] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65: 5-29.
- [15] Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3808- 3815
- [16] Cardinale, D. et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy *Circulation* 131, 1981–1988 (2015).
- [17] Von Hoff D.D. Layard M.W. Basa P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979; 91: 710-717
- [18] Swain S.M. Whaley F.S. Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003; 97: 2869-2879

- [19] Nysom K, Holm K, Lipsitz S.R. et al. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 545-550
- [20] Vandecruys E, Mondelaers V, De Wolf D, Benoit Y, Suys B. Late cardiotoxicity after low dose of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Cancer Surviv*. 2012; 6: 95-101
- [21] van der Pal H.J, van Dalen E.C, Hauptmann M, et al. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1247-1255
- [22] Marty M, Espie M, Llombart A. et al. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006; 17: 614-622
- [23] Slamon D.J, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344: 783-792
- [24] Hudis C.A. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007; 357: 39-51
- [25] Bird B.R, Swain S.M. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 14-24
- [26] Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist*. 2013;18(8):900-908. doi:10.1634/theoncologist.2012-0466.
- [27] Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(10):564-575. doi:10.1038/nrcardio.2010.121.
- [28] Zimetbaum PJ, Buxton AE, Batsford W, et al. Electrocardiographic Predictors of Arrhythmic Death and Total Mortality in the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial. *Circulation*. 2004;110(7).
- [29] Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-2247. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.050.
- [30] Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol*. 2009;20(5):807-815. doi:10.1093/annonc/mdn713.
- [31] Cameron D, Brown J, Dent R, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):933-942. doi:10.1016/S1470-2045(13)70335-8.
- [32] Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*. 2003;290(21):2831-2837. doi:10.1001/jama.290.21.2831.
- [33] Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, Witteles RM. The frequency and severity of

cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. *JACC Heart Fail.* 2013;1(1):72-78. doi:10.1016/j.jchf.2012.09.001.

[34] Ewer MS, Glück S. A woman's heart: the impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer.* 2009;115(9):1813-1826. doi:10.1002/cncr.24219.

[35] Valent P, Hadzijusufovic E, Schernthaner G-H, Wolf D, Rea D, le Coutre P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood.* 2015;125(6):901-906. doi:10.1182/blood-2014-09-594432.

[36] Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke.* 2011;42(9):2410-2418. doi:10.1161/STROKEAHA.111.615203.

[37] Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation.* 2012;125(17):2128-2137. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921.

[38] Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, ESMO Guidelines Working Group O behalf of the EGW. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5(suppl 5):v277-82. doi:10.1093/annonc/mdq200.

[39] Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(8):721-740. doi:10.1093/ehjci/jet123.

[40] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344:783-792

[41] Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 2005;23:2900-2902.

[42] Minotti, G. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity. *Pharmacol. Rev.* 56, 185–229 (2004)

[43] Zhang, S. et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat. Med.* 18, 1639–1642 (2012).

[44] VON HOFF, D. D. Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure. *Ann. Intern. Med.* 91, 710 (1979).

[45] Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2010; 21:277-82.

[46] AIOM - ANMCO - AICO - ICOS – SIF Progetto speciale “Cardio-Oncologia” 2011-2013. Intermedia Editore, Brescia 2013.

[47] Lenihan D, Cardinale D, Cipolla CM. The compelling need for a Cardiology and

Oncology partnership and the birth of the international CardiOncology society. *Progress in cardiovascular diseases* 2010; 53:88–93.

[48] Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20:1215–21.

[49] Pang, B. et al. Drug-induced histone eviction from open chromatin contributes to the chemotherapeutic effects of doxorubicin. *Nat. Commun.* 4, (2013)

[50] Doroshow, J. H. Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer Res.* 43, 460–472 (1983)

[51] Tewey, K. M., Rowe, T. C., Yang, L., Halligan, B. D. & Liu, L. F. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science* 226, 466–8 (1984)

[52] McGowan, J. V. et al. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 31, 63–75 (2017)

[53] Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03:
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_20100614_QuickReference

[54] Lenihan D, Oliva S, Chow E, et al. Cardiac toxicity in cancer survivors. *Cancer* 2013; 119:2131-42

[55] Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125:47-58.

[56] Frishman WH, Sung HM, Yee HC, et al. Cardiovascular toxicity with cancer chemotherapy. *Curr Probl Cancer* 1997; 21: 301-60

[57] Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2010; 10:337.

[58] Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973; 32: 302-14

[59] Friedman MA, Bozdech MJ, Billingham ME, et al. Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *JAMA* 1978; 240: 1603-6

[60] Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J.* 2013; 34:1102-11.

[61] Spallarossa P, Altieri P, Aloï C, et al. Doxorubicin induces senescence or apoptosis in rat neonatal cardiomyocytes by regulating the expression levels of the telomere binding factors 1 and 2. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009; 297:2169-81.

[62] De Angelis A, Piegari E, Cappetta D, et al. Anthracycline cardiomyopathy is mediated by depletion of the cardiac stem cell pool and is rescued by restoration of progenitor cell function. *Circulation* 2010; 121:276–92.

[63] Chen B, Peng X, Pentassuglia L, et al. Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc. Toxicol.* 2007; 7:114–21.

- [64] Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005; 112:3754-62.
- [65] Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53:2231-47.
- [66] Van der Pal HJ, van Dalen EC, Hauptmann M, et al. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170:1247-55.
- [67] Von Hoff DD, Rozenzweig M, Piccart M. The cardiotoxicity of anticancer agents. *Semin. Oncol.* 1982; 9:23-33.
- [68] Spielmann M, Roché H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27:129-34
- [69] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235:177-82.
- [70] Lazar GA, Dang W, Karki S, et al. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103:4005-10.
- [71] Yakes FM, Chinratanalab W, Ritter CA, et al. Herceptin induced inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase and Akt is required for antibody-mediated effects on p27 cyclin D1 and antitumor action. *Cancer Res.* 2006; 66:1640-7.
- [72] Zumi Y, Xu L, and DiTomasco E, et al. Tumor biology: Herceptin acts as an antiangiogenic cocktail. *Nature* 2002; 416:279-80.
- [73] Pietras RJ, Poen JC, Gallardo D, et al. Monoclonal antibody to Her2/neu receptor modulates repair of radiation induced DNA damage and enhances radiosensitivity of breast cancer cells overexpressing this oncogene. *Cancer Res* 1999; 59:1347-55.
- [74] Lee KF, Simon H, Chen H, et al. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature* 1995; 378:394-8.
- [75] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365:1273-83. 76
- [76] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353:1673-84.
- [77] De Azambuja E, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Long-term (8 years) assessment of trastuzumab-related cardiac events in the HERA trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: SA 525.
- [78] Goldhirsch A, Piccart-Gebhart M, Procter M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. *Cancer Res.* 2012; 72:24 S3.

- [79] Procter M, Suter TM, de Azambuja E, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28:3422–8.
- [80] Fallah-Rad N, Walker J, Wassef A, et al. 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. Card.* 2011; 57:2263–70.
- [81] Ewer MS, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23:820–826.
- [82] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97:2869-79.
- [83] Hershman D, McBride R, Eisenberger A, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26:3159-65.
- [84] Biondi-Zoccai G, Abbate A, Lanzetta G, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am. J. Cardiol.* 2013; 112:1980-4.
- [85] Lipshultz SE, Vlach SA, Stuart R, et al. Cardiac changes associated with growth hormone therapy among children treated with anthracyclines. *Pediatrics* 2005; 115:1613–22.
- [86] Yamaguchi O, Watanabe T, Nishida K, et al. Cardiac-specific disruption of the c-raf-1 gene induces cardiac dysfunction and apoptosis. *J. Clin. Invest.* 2004; 114:937–43.
- [87] Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010; 7:564–75.
- [88] Elme A, et al. Electrocardiography changes during adjuvant breast cancer therapy: incidence and risk factors. *Anticancer Res.* 2013; 33:4933-9.
- [89] Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ET. The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients. *Curr. Probl. Cardiol.* 2008; 33:163–96.
- [90] Romano S, Fratini S, Ricevuto E, et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br. J. Cancer* 2011; 105:1663–8.
- [91] Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin. Chem.* 2005; 51:1405–10.
- [92] Jaffe AS, Troponin. Past, Present, and Future. *Current Problems in Cardiology*, 2012; 37:209-28.
- [93] Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2010; 21:277-82.

- [94] Olszewski R, Timperley J, Szmigielski C, et al. The clinical applications of contrast echocardiography. *Eur. Heart J.* 2007; 8: S13–23.
- [95] Jenkins C, et al. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur. Heart J.* 2009; 30:98–106.
- [96] Tassan-Mangina S, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur. J. Echocardiogr.* 2006; 7:141–6.
- [97] Lotrionte M, et al. Assessment of left ventricular systolic dysfunction by tissue Doppler imaging to detect subclinical cardiomyopathy early after anthracycline therapy. *Minerva Cardioangiol.* 2007; 55:711-20.
- [98] Kapusta L, et al. Tissue Doppler Imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Ultrasound Med. Biol.* 2000; 26:1099-108.
- [99] Benjamin EJ, Levy D, Anderson KM, et al. Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70:508-15.
- [100] Halley CM, et al. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171:1082-7.
- [101] Aratzis E, et al. Myocardial Performance Index (Tei Index): evaluating its application to myocardial infarction. *Hellenic J. Cardiol.* 2009; 50:60-5.
- [102] Rohde LE, Baldi A, Weber C, et al. Tei index in adult patients submitted to Adriamycin chemotherapy: failure to predict early systolic dysfunction. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 2007; 23:185-91.
- [103] Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(6):1080-1091. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000899.
- [104] Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA.* 2013;309(9):896-908. doi:10.1001/jama.2013.1363
- [105] Gottdiener JS, Mathisen DJ, Borer JS, et al. Doxorubicin cardiotoxicity: assessment of late left ventricular dysfunction by radionuclide cineangiography. *Ann Intern Med.* 1981;94(4 pt 1):430-435.
- [106] Scott JM, et al. Modulation of anthracycline induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation* 2011; 124:642–50.
- [107] Sacco G, Bigioni M, Evangelista S, et al. Cardioprotective effects of zofenopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 414:71–8.

- [108] Cardinale D, Colombo A, Sandri M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114:2474–81.
- [109] Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am. Heart J.* 2010; 160:487e.1–7.
- [110] Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Card.* 2006; 48:2258–62.
- [111] Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective parallel group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am. J. Haematol.* 2010; 85:894–907.
- [112] Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective parallel group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am. J. Haematol.* 2010; 85:894–907.