



IPERTENSIONE E TUMORE

Consensus

Gruppo di Studio sulla Cardioncologia

Coordinatori: Monica Anselmino, Antonella Fava, Mauro Giorgi

A cura del sottogruppo:

"Aggiornamento delle raccomandazioni circa la gestione della diverse forme di cardiotossicità relative a ipertensione"

Alberto Milan - Referente, Elena Coletti Moia, Erica Delsignore, Gloria Demicheli,
Paola Destefanis, Davide Forno, Giovanna Giglio Tos, Alessia Luciano, Giuliano
Pinna, Laura Ravera

Documento approvato dai Coordinatori del Gruppo di Studio



Introduzione

Il paziente affetto da tumore che presenti una terapia oncologica potenzialmente tossica dal punto di vista cardiovascolare ha un rischio aumentato di sviluppare eventi cardiovascolari avversi¹. Tale rischio sale ulteriormente in presenza di ipertensione arteriosa (cronica o secondaria a farmaco) concomitante, soprattutto se non adeguatamente compensata. I pazienti che afferiscano presso l'ambulatorio di oncologia devono quindi essere verificati per tale fattore di rischio prima e durante il trattamento allo scopo di indentificare precocemente l'insorgenza di ipertensione arteriosa². Qualora tale riscontro non sia gestibile direttamente dall'oncologo per profilo di rischio o per mancata risposta alla terapia il paziente verrà riferito allo specialista cardio-oncologo o al centro di riferimento per ipertensione e tumore.

Il problema percepito dagli medici prescrittori di farmaci antineoplastici

Abbiamo condotto una breve survey proposta attraverso a Rete Oncologica. Da tale Survey emergono i seguenti spunti di riflessione:

- 1) I farmaci (Tabella) che vengono percepiti come maggiormente responsabili di eventi avversi ipertensione relati sono Bevacizumab, Carfilzomib, Gemcitabina Sorafenib e Sunitinib.
- 2) Circa la metà (46%) dei colleghi oncologi al momento attuale non hanno un riferimento specialistico cardiovascolare in caso di peggioramento del controllo della pressione mentre Il 90% degli oncologi che hanno risposto alla Survey sono interessati a documenti di aggiornamento in merito a questo tema.

Tabella 1. Risultati del questionario proposto ai medici oncoematologi: quale sicurezza percepisci nel trattamento con i seguenti farmaci?

	N med prescrit t	Num pts tot in gestione	Nuovi paz/ mese	Major AE %	%Hyp AE	%Major Hyp AE
Abiaterone	14	12 (0-30)	1 (0-3)	0 (0-5)	2.5 (0-40)	0 (0-5)
Axitinib	8	1 (0-5)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-30)	0 (0-5)
Bevacizumab	14	10 (0-100)	1 (0-30)	0 (0-10)	20 (0-60)	1 (0-30)
Carfilzomib	12	2.5 (0-20)	0.25 (0-5)	0 (0-3)	0 (0-35)	0 (0-10)
Ciclofosfamide	24	11 (0-50)	2.7 (0-10)	0 (0-5)	0 (0-10)	0 (0-1)
Cisplatino	24	10 (1-60)	2 (1-8)	0 (0-5)	0 (0-10)	0 (0-2)
Dasatinib	7	0 (0-10)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)
Docetaxel	16	10 (2-50)	1.5 (0.5-8)	0 (0-2)	0.5 (0-15)	0 (0-5)
Gemcitabina	20	10 (2-50)	2 (1-10)	0 (0-10)	0 (0-10)	0 (0-10)
Lapatinib	6	1 (0-15)	0.5 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-20)	0 (0-0)
Levatinib	8	1 (0-10)	0 (0-2)	0 (0-1)	1.5 (0-80)	0 (0-5)
Nilotinib	7	0 (0-10)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)
Paclitaxel	17	15 (3-90)	2 (1-18)	0 (0-10)	0 (0-12)	0 (0-2)
Pertuzumab	10	4 (0-15)	0.7 (0-5)	0 (0-1)	0 (0-25)	0 (0-5)
Ponatinib	9	0 (0-5)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-2)	0 (0-0)
Regorafenib	12	4.5 (0-12)	1 (0-2.5)	0 (0-10)	1.5 (0-60)	0 (0-3)
Sorafenib	12	3 (0-20)	0.6 (0-5)	0 (0-2)	1 (0-50)	0.5 (0-15)
Sunitinib	16	5.5 (0-10)	1 (0-3)	0 (0-50)	11 (0-85)	1 (0-50)
Trastuzumab	12	15.5(0-25)	1.5 (0-10)	0 (0-5)	0.5 (0-10)	0 (0-2)
Vandetinib	6	0	0	0	0	0
Vinblastina	9	0 (0-12)	0 (0-2)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Vincristina	15	10 (0-50)	1 (0-4)	0 (0-1)	0 (0-10)	0 (0-3)

Il presente documento si articola in tre sezioni che hanno lo scopo di

- effettuare una revisione delle principali molecole utilizzate nel trattamento anti tumorale,
- fornire indicazioni per la stratificazione del rischio cardiovascolare e
- delineare elementi per il trattamento dell'ipertensione in corso di trattamento antineoplastico e guidare il follow up

Sezione 1.

FARMACI ANTINEOPLASTICI E IPERTENSIONE ARTERIOSA

Autori: Paola Destefanis, Davide Forno, Alessia Luciano, Laura Ravera.

Il paziente affetto da tumore che presenti una terapia oncologica potenzialmente tossica dal punto di vista cardiovascolare ha un rischio aumentato di sviluppare eventi avversi cardiovascolari (1). Tale rischio sale ulteriormente in presenza di ipertensione arteriosa (cronica o secondaria a farmaco) concomitante, soprattutto se non adeguatamente compensata. I pazienti che afferiscano presso l'ambulatorio di oncologia devono quindi essere verificati per tale fattore di rischio prima e durante il trattamento allo scopo di indentificare precocemente l'insorgenza di ipertensione arteriosa (2) . Qualora tale riscontro non sia gestibile direttamente dall'oncologo per profilo di rischio o per mancata risposta alla terapia il paziente verrà riferito allo specialista cardio oncologo o al centro di riferimento per ipertensione e tumore.

L'elenco dei farmaci utilizzati in campo oncologico implicati nell'insorgenza di ipertensione arteriosa sono riportati di seguito.

Tabella 1 farmaci di comune utilizzo in ambiente oncoematologico con dimostrato effetto sulla pressione arteriosa

FARMACI ANTINEOPLASTICI
INIBITORI VEGF:
• Bevacizumab, Ramucirumab; Sunitinib, Sorafenib, Axitinib, Regorafenib, Vandetinib, Ponatinib, Lenvatinib, Pazopanib, Dasatinib, Cabozantinib; Aflibercept
INIBITORI DEL PROTEASOMA:
• Carfilzomib e Bortezomib
ANTIANDROGENI:
• Abiraterone e Enzalutamide
AGENTI ALCHILANTI:
• Cisplatino
• Ciclofosfamide
ALCALOIDI DELLA VINCA:
• Vinblastina e vincristina
TAXANI:
• Paclitaxel e Docetaxel
ANTIMETABOLITI:
• Gemcitabina
HER-2 TERAPIA BERSAGLIO MOLECOLARE:
• Trastuzumab

INIBITORI PI3K:
• Copansilib
STEROIDI
FARMACI NON ANTINEOPLASTICI USATI IN ONCOLOGIA
IMMUNOMODULATORI:
• Ciclosporina e Tacrolimus; Interferon alfa
ERITROPOIETINA
FANS

FARMACI ANTINEOPLASTICI

ANTIANGIOGENETICI

La crescita tumorale e il processo di metastatizzazione dipendono dalla neoangiogenesi. Uno dei principali fattori coinvolti nell'angiogenesi è il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). Nel corso degli ultimi anni sono state sviluppate molecole in grado di inibire il VEGF contribuendo alla nascita di una nuova classe di farmaci antitumorali.

Questi farmaci bloccano la cascata del segnale del VEGF principalmente attraverso 2 meccanismi:

1. attraverso anticorpi monoclonali che agiscono a livello extracellulare sul recettore (esempio Bevacizumab)
2. attraverso l'inibizione della via intracellulare, tramite il blocco dell'attività tirosin chinasi del dominio extracellulare del recettore del VEGF (esempio Sunitinib)

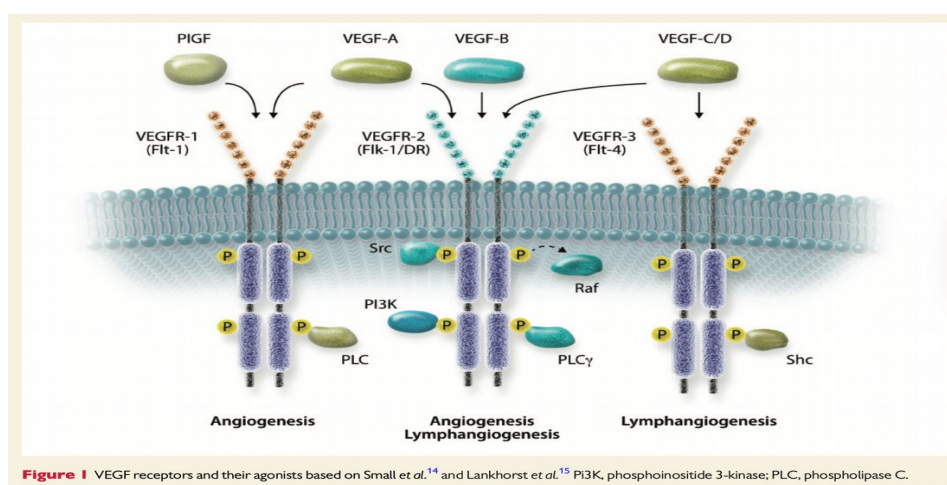


Figure 1 VEGF receptors and their agonists based on Small et al.¹⁴ and Lankhorst et al.¹⁵ PI3K, phosphoinositide 3-kinase; PLC, phospholipase C.

Cardiovascular Research 2019; 115: 904-914 (4)

Table 1 Working mechanism, target, approved indications, and incidence of hypertension of systemically used VEGF inhibitors

Drug	Type	Target	EMA and FDA approved indications (*FDA approved indication only)	Hypertension (%)	References
Axitinib	TKI	VEGFR 1-3, c-KIT, PDGFR	RCC	22–84	1
Cabozantinib	TKI	MET, VEGFR2, RET, AXL, FLT3	MTC, RCC	28–61	2,3
Lenvatinib	TKI	VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR, c-KIT, RET	Thyroid cancer, *RCC, *HCC	42–73	4
Pazopanib	TKI	VEGFR 1-3, PDGFR, FGFR, c-KIT	RCC, soft tissue sarcomas	40–42	3
Ponatinib	TKI	BCR-ABL, VEGFR, PDGFR, FGFR, EPH, c-KIT, RET, TIE2, FLT3	CML, Ph+ALL	53–74	3
Regorafenib	TKI	VEGFR 1-3, PDGFR, c-kit, RET, RAF-1	CRC, GIST, HCC	28–67	5
Sorafenib	TKI	VEGFR 2-3, RAF-1, B-RAF	RCC, HCC, thyroid cancer	4–31	6
Sunitinib	TKI	VEGFR 2, PDGFR, c-KIT	GIST, RCC, pancreatic NET	20–27	7,8
Vandetanib	TKI	VEGFR 2-3, EGFR	MTC	4–40	9
Aflibercept	Fusion protein	VEGF	CRC, macular degeneration	17–51	10
Bevacizumab	IgG1	VEGF	CRC, NSCLC, RCC, breast and ovarian cancer	21–27	11
Ramucirumab	IgG1	VEGFR 2	NSCLC, gastric or gastro-oesophageal cancer	11–38	12

CML, chronic myeloid leukaemia; CRC, colorectal cancer; EMA, European Medicines Agency; FDA, US Food and Drug Association; FGFR, fibroblast growth factor receptor; GIST, gastro-intestinal stromal tumour; HCC, hepatocellular carcinoma; MTC, medullary thyroid cancer; NET, neuroendocrine tumour; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; Ph+ALL, Philadelphia chromosome positive acute lymphatic leukaemia; RCC, renal cell carcinoma; RET, rearranged during transfection; TKI, tyrosine kinase inhibitor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

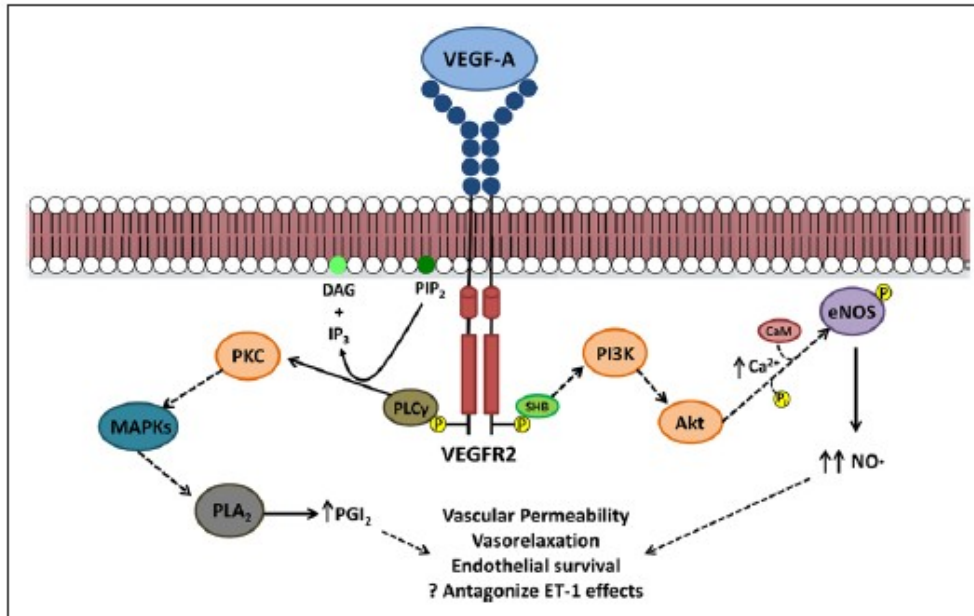
Cardiovascular Research 2019; 115: 904-914 (4)

Tuttavia le caratteristiche farmacodinamiche di questa classe di farmaci implica la possibilità di sviluppare tossicità, specialmente a livello del sistema cardiovascolare. Questo ultimo aspetto non sorprende, in considerazione del ruolo cruciale che il VEGF svolge per la crescita e per l'integrità funzionale dei vasi e l'importanza che il sistema vascolare riveste per la funzione cardiaca. Gli eventi avversi cardiaci e vascolari rappresentano tuttavia un rara evenienza, che può far porre indicazione alla sospensione della terapia con inibitori del VEGF. In particolare, in pazienti in terapia con inibitori del VEGF, è stato descritto un aumentato rischio di sviluppare ipertensione, talora di grado severo (odds di 5,3 e 5,6 volte rispettivamente), ischemia cardiaca (2,8 volte), tromboembolismo arterioso (1,5 volte) e disfunzione cardiaca (1,4 volte) rispetto alla chemioterapia standard. Nell'insieme il 25-65% di tutti gli eventi fatali in pazienti oncologici trattati con inibitori del VEGF sono legati a patologie del sistema vascolare, inclusa l'ipertensione di grado severo, il tromboembolismo arterioso, infarto miocardico ed eventi cerebrovascolari. Tuttavia il rischio di eventi fatali cardiovascolari rimane comunque basso (0,25%).

L'ipertensione arteriosa rimane la complicanza più frequente.

Sono stati descritti diversi meccanismi per lo sviluppo di ipertensione in corso di terapia con inibitori del VEGF, inclusa la rarefazione dei vasi di resistenza. La teoria più accreditata tuttavia è legata allo sviluppo di disfunzione endoteliale indotta dalla riduzione dell'ossido nitrico, che è anche coinvolto nella regolazione del flusso renale midollare e nell'escrezione di sodio a livello

tubulare, per cui la sua riduzione aumenta di conseguenza la ritenzione sodio-dipendente di acqua, contribuendo all'aumento dei valori pressori.



Hypertension.2018;71:e1e8.DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271 (9)

Fisiologicamente, il legame del VEGF-A con il recettore VEGFR2 determina l'autofosforilazione dei domini intracellulari e il conseguente incremento del calcio intracellulare (attraverso PI3K/Akt) con attivazione della NO sintasi endoteliale (eNOS) e aumento dell'ossido nitrico.

Inoltre il segnale mediato dal VEGF determina la produzione di prostaciline e prostanoidi vasodilatatori (PGI₂) attraverso l'attivazione della fosfolipasi A₂ (via PLCγ/PKC).

INIBITORI DEL PROTEASOMA

CARFILZOMIB

Inibitore del proteasoma approvato in Europa per la terapia del mieloma multiplo recidivante o refrattario.

Il proteasoma è un complesso intracellulare multicatalitico responsabile della proteolisi.

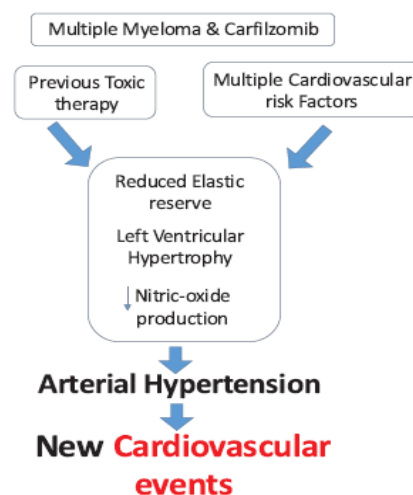
Il processo di proteolisi è essenziale nella corretta funzione cellulare, perchè determina il corretto turnover delle proteine, eliminando quelle danneggiate o inappropriate.

Il carfilzomib è un tetrapeptide epoxiketone che inibisce irreversibilmente specifiche unità del sito catalitico della chimotripsina: questo produce un accumulo intracitoplasmatico di proteine che non possono essere degradate, con aumento della necrosi cellulare.

Molti lavori hanno dimostrato l'associazione tra Carfilzomib e aumentata incidenza di ipertensione arteriosa (14%), aritmie (13%), scompenso cardiaco (7%), cardiopatia ischemica (3%) e cardiomiopatia (1,7%).

Non sono disponibili evidenze sperimentali e cliniche che possano spiegare la correlazione tra carfilzomib ed insorgenza di ipertensione.

L'ipotesi più probabile è che l'inibizione dell'attività del proteasoma, determinando la mancata degradazione di prodotti tossici e la riduzione dei livelli di ossido nitrico, possa spiegare la mancata vasodilatazione e l'insorgenza di ipertensione.



Current Hypertension Reviews 2019, Vol 15, N° 1 (16)

Uno studio di fase III, ARROW trial, ha valutato il ruolo della dose e della schedula di infusione del farmaco nel determinare cardiotossicità. La differenza tra un'infusione di una dose più alta una volta la settimana o di una dose minore 2 volte a settimana è stata minima: l'incidenza di eventi è stata rispettivamente del 4% vs 5% per lo scompenso e del 22% vs 20% per l'ipertensione.

BORTEZOMIB

Primo inibitore del proteasoma.

Un'analisi retrospettiva degli studi di fase II e III ha evidenziato un'associazione tra Bortezomib e sviluppo di ipertensione arteriosa nel 3,5-13,5% dei casi, senza raggiungere la significatività statistica. L'incidenza di ipertensione di grado severo è risultata inferiore al 3%(36)

ANTIANDROGENI

Gli androgeni sono importanti nella normale crescita sia delle cellule epiteliali prostatiche sia del carcinoma prostatico. La riduzione dei livelli circolanti di androgeni rappresenta attualmente il cardine del trattamento delle forme di cancro metastatico ed è talvolta utilizzata, insieme all'intervento chirurgico o alla radioterapia, nelle forme localizzate ad alto rischio, a scopo adiuvante o neo-adiuvante in una logica di trattamento integrato della neoplasia.

Esistono diversi farmaci per la terapia anti androgenica nel cancro della prostata.

Table 1 Pharmacotherapies for prostate cancer and cardiovascular disease side effects

Drug class	Drug	Mechanism of action	Impact on CVD
GnRH agonist	Lupron Goserelin	Hypogonadism-induced worsening of CVD RFs FSH-mediated plaque destabilization [23] Testosterone suppression may induce hypercoagulable state	Increased risk of DM, IHD, MI, SCD [2, 10, 11]. Increased CVD events in patients with pre-existing CVD [16] Increased risk of PAD and VTE. [14]
GnRH antagonist	Degarelix	Hypogonadism-induced worsening of CVD RFs	Increased risk of CVD events [16]
Anti-androgen	Bicalutamide* Flutamide* Nilutamide* Enzalutamide (2nd generation, monotherapy)		Increased CHF in patients without pre-existing CVD [1] Increased arrhythmia in patients with pre-existing CVD. [1] HTN [27].
CYP17 adrenal inhibitors	Abiraterone	Excess mineralocorticoid precursors [31] HTN	HTN, hypokalemia, fluid retention, edema. [29, 33, 34] Atrial fibrillation [7]
Surgical castration (orchiectomy)	NA	Hypogonadism-induced worsening of CVD RFs Testosterone suppression may induce hypercoagulable state	Increased risk of diabetes [2] and CVD [12]. Increased risk of PAD and VTE. [14]

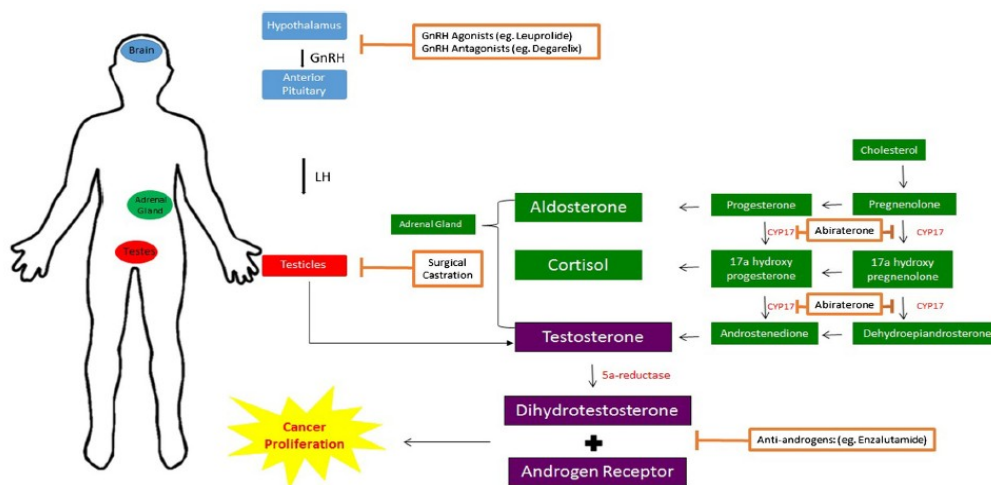
Curr Oncol Rep 2019 21: 91 (18)

ABIRATERONE ACETATO

L'abiraterone è un'inibitore selettivo della sintesi androgenica che blocca in modo irreversibile l'enzima CYP17 nelle surrenali, perchè inibisce i precursori del testosterone e del cortisolo; questo meccanismo determina un aumento dell'ACTH con conseguente incremento della produzione di

aldosterone. Questo si associa ad ipertensione, ritenzione di liquidi ed ipokaliemia; per mitigare questi effetti si associano basse dosi di corticosteroidi (per ottenere un miglior effetto preferibile la somministrazione due volte/die).

L'incidenza di ipertensione nei trail clinici varia dal 3,3 al 36,7% (18,19).



Curr Oncol Rep 2019 21: 91 (18)

ENZALUTAMIDE

In una metanalisi di 7 studi (Iacovelli et al), l'incidenza di ipertensione nei pazienti trattati con Enzalutamide risulta del 10,5% (nel 5% di grado severo), mentre quella dell'abiraterone raggiunge il 26% (7% ipertensione di grado severo) (20).

DERIVATI DEL PLATINO-AGENTI ALCHILANTI

Il principale meccanismo con cui i derivati del platino possono determinare ipertensione sembra essere la disfunzione endoteliale: essi, infatti, promuovono l'apoptosi e inibiscono la proliferazione delle cellule endoteliali. Altri studi riportano un aumento dello spessore intima-media e un'alterata vasodilatazione. Inoltre, anche la disfunzione renale, frequente effetto collaterale dei derivati del platino, può contribuire allo sviluppo di ipertensione.

Diversi studi hanno dimostrato una elevata incidenza di ipertensione a distanza di anni nei pazienti trattati con Cisplatino (fino al 53% a 11 anni nello studio di Sagstuen).

Due studi norvegesi hanno dimostrato su pazienti trattati con platino per cancro al testicolo che, ad un follow up medio di 19 anni, l'incidenza di ipertensione era 3,1 volte maggiore. Il fatto che il platino sia dosabile a livelli significativi a distanza anche di 20 anni potrebbe spiegare gli effetti collaterali a lungo termine (1,21,22,26) .

Tra gli agenti alchilanti, la ciclofosfamide può determinare ipertensione arteriosa sia determinando disfunzione endoteliale e vasocostrizione, sia tramite il danno renale (1).

ALCALOIDI DELLA VINCA

Sono segnalati casi di ipertensione dopo somministrazione di Vincristina, Vinblastina e Vinorelbina (1,25,26).

TAXANI

Il trattamento con Docetaxel, in uno studio di fase III, è risultato associato allo sviluppo di ipertensione arteriosa nel 10% dei casi (24).

ANTIMETABOLITI

In piccoli studi su pazienti trattati con Gemcitabina sono stati descritti sia un'ipertensione di nuovo riscontro, sia un peggioramento di una ipertensione preesistente (1,25,26).

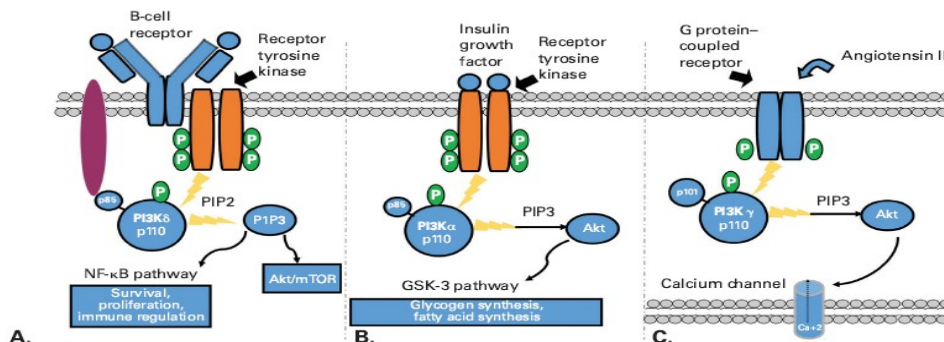
HER-2 TERAPIA A BERSAGLIO MOLECOLARE

La principale cardiotoxicità determinata da Trastuzumab è la disfunzione ventricolare sinistra, soprattutto in pazienti ipertesi. Tuttavia sono segnalati casi di ipertensione indotta da Trastuzumab, in particolare un aumento dei valori diastolici secondario alla perdita di elasticità arteriosa (3,28).

INIBITORI PI3K: COPANLISIB

Le fosfatidil inositolo-3-chinasi (PI3Ks) sono chinasi lipidiche ubiquitarie, ampiamente espresse nell'organismo, che agiscono sia come trasduttori del segnale in differenti vie cellulari a seguito

della stimolazione dei recettori presenti sulla superficie cellulare, sia nei processi di smistamento delle proteine. Esse sono parte dell'asse PI3K/Akt/mTOR, che regola molte funzioni cellulari.



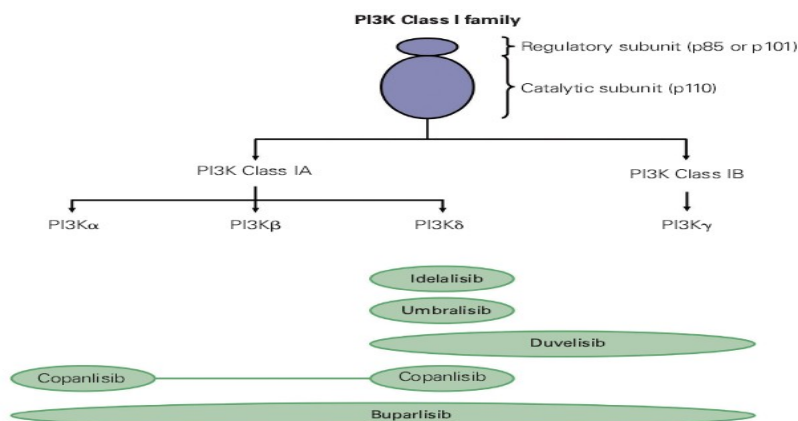
I. Brian Greenwell et al, *Oncology* 2017(30)

La via di trasduzione del segnale della PI3K/AKT/mTOR ha una funzione critica nella proliferazione cellulare, nella progressione del ciclo cellulare, nell'apoptosi e nel metabolismo.

L'attivazione non controllata della la via di trasduzione del segnale PI3K porta ad un alterato controllo della duplicazione cellulare e dell'apoptosi, con conseguente proliferazione incontrollata da parte delle cellule tumorali.

Negli ultimi anni sono state sviluppate molte piccole molecole che inibiscono la cascata di segnalazione della PI3K/AKT/mTOR, diventando un'importante arma terapeutica per tumori ematologici e solidi.

La famiglia PI3K è composta da tre classi: I,II e III. La famiglia I è ulteriormente suddivisa in IA e IB. La classe IA è quella maggiormente implicata nelle neoplasie umane. Le PI3K hanno quattro isoforme tessuto-specifiche ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$).



I. Brian Greenwell, *Oncology* 2017(30)

Tra gli inibitori PI3K, Copanlisib (approvato per il Linfoma non Hodgkin) può determinare ipertensione.

Copanlisib è un inibitore PI3K di classe I potente, altamente selettivo e reversibile. Esso agisce principalmente sulle isoforme α e δ ma interferisce anche con l'isoforma γ , implicata nella regolazione del tono vascolare. Per tale motivo, l'infusione di Copanlisib può determinare rialzo pressorio. Solitamente questo si verifica al primo ciclo, con un picco due ore dopo l'infusione e tende a normalizzarsi entro 24 ore. Un'ipertensione di grado 2 ($PAS \geq 160\text{mmHg}$ o $PAD \geq 100\text{mmHg}$) si manifesta nel 26% dei pazienti trattati con Copanlisib in monoterapia sia per tumori solidi che ematologici. Non sono invece descritti casi di ipertensione severa.

GLUCOCORTICOIDI

I glucocorticoidi, in particolare il Desametasone, possono determinare ipertensione sia tramite la ritenzione di liquidi e sodio, sia tramite l'incremento delle resistenze periferiche (33).

FARMACI NON ANTINEOPLASTICI USATI IN ONCOLOGIA

IMMUNOMODULATORI

La ciclosporina e il tacrolimus causano frequentemente ipertensione, probabilmente tramite l'aumento dell'attività simpatica, l'aumento del riassorbimento renale, l'attivazione del sistema renina-angiotensina e la vasocostrizione (29).

L'interferon alfa può causare ipertensione nel 4% dei casi (nell'1% ipertensione di grado severo).

ERITROPOIETINA

L'eritropoietina induce ipertensione sia incrementando la massa eritrocitaria e la viscosità sanguigna, sia tramite effetto vasopressorio diretto (34).

FANS

I FANS, utilizzati per il controllo del dolore, possono favorire lo sviluppo di ipertensione mediante la ritenzione di liquidi e sodio e la ridotta sintesi di prostaciline vasodilatatrici (35).

Bibliografia selezionata

1. Katsi V. et al; Journal of hypertension 2019; Vol 37, n°5: 884-901. Arterial hypertension in patients under antineoplastic therapy: a systematic review.
2. Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur H Journal 2018; 39; 33: 3021-104.
3. Lyon AR et al; European J of Heart Failure 2020; 10.1002/ejhf.1920
4. Versmissens J et al; Cardiovascular Research 2019; 115: 904-14. Vascular cardiooncology: vascular endothelial growth factor inhibitors and hypertension
5. Cohen JB et al; JACC Cardiooncology 2019; Vol 1 n°2: 238-51. Hypertension in cancer patients and survivors
6. Tini G. et al; International J of Cardiol 2019; 281:133-139. Arterial hypertension in cancer: the elephant in the room.
7. Maurea N. et al; Journal of Cardiovascular medicine 2016; Vol 17 suppl 1: e19-e26.
8. Pucci G et al; Expert opinion on biological therapy 2019; Vol 19 n°5: 433-442. Acute blood pressure elevation associated with biological therapies for cancer: a focus on VEGF signaling pathway inhibitors.
9. Pandey AK et al; Hypertension 2018; 71:e1-8. Mechanisms of VEGF inhibitor-associated hypertension and vascular disease.
10. Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies- focus on hypertension and arterial thrombotic events. J Am Soc Hypertens. 2018;12(6):409-425.
11. Neves KB, Rios FJ, van der Mey L, et al. VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) Inhibition Induces Cardiovascular Damage via Redox-Sensitive Processes. Hypertension. 2018;71(4):638-647.
12. Shapiro BP, Ambrosius WT, Blackshear JL, et al; SPRINT Research Group*.Impact of Intensive Versus Standard Blood Pressure Management by Tertiles of Blood Pressure in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) 2018;71(6):1064-1074.
13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults:

- Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Soc Hypertens.* 2018;12(8):579.e1-579.e73.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group . 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-3104.
 15. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol* 2018;34(5):506-525
 16. Milan A. et al; *Current Hypertension Reviews* 2019, 15: 47-53. Arterial hypertension and multiple myeloma: physiopathology and cardiovascular risk and “practical indications in patients receiving carfilzomib”
 17. Bringhen S et al; *Journal of internal medicine* 2019; 286: 63-74. Prevention, monitoring and treatment of cardiovascular adverse events in myeloma patients receiving carfilzomib. A consensus paper by the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension.
 18. Agarwal M et al; *Current Oncology Reports* 2019; 21:91. cardiovascular effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer.
 19. Zhu X et al; *Clinical Hypertension* 2019; 25:12. Risk of hypertension in cancer patients treated with abiraterone: a meta-analysis.
 20. Iacovelli R et al; *Clinical genitourinary cancer* 2018; Vo 16, n°3: e645-53. The cardiovascular toxicity of abiraterone and Enzalutamide in prostate cancer.
 21. Sagstuen H et al; *Journal of clinical oncology* 2005; 23: 4980-90. Blood pressure and body mass index in long term survivors of testicular cancers.
 22. Haugnes HS et al; *Journal of clinical Oncology* 2010; 28:4649-57. Cardiovascular risk factors and morbidity in long term survivors of testicular cancers.
 23. Sultati A. et al; *Cancer Treat Rev* 2012; 38:473-483. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications.
 24. Pivot X et al; *European J cancer* 2011; 47:2387-95. Efficacy and safety of Bevacizumab in combination with Docetaxel for the first line treatment of elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: results from AVADO.
 25. Milan A et al; *Int J Cancer* 2014; 134: 2269-77. Arterial hypertension and cancer.

26. Malyszko J et al; Oncotarget 2018; Vol 9 n°29: 20855-871. Hypertension in malignancy-an underappreciated problem.
27. Cameron AC et al; Canadian J of Cardiology 2016; 32:852-862. Vascular complications of cancer chemotherapy.
28. Yersal O. et al; Cardiology research and practice 2018; 1-6. Arterial stiffness in breast cancer patients treated with anthracycline and trastuzumab-based regimens.
29. Abi Aad S et al; Crit Rev Oncol Hematol 2015; 93: 28-35. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppressive agents: a new challenge.
30. Brian Greenwell et al; The Oncology Journal 2019; PI3K Inhibitors: understanding toxicity mechanisms and management.
31. Cheson et al; Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2019; Optimal management of adverse events from Copanlisib in the treatment of patients with Non Hodgkin Lymphomas.
32. Jing Yang et al; Molecular Cancer 2019. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials.
33. Baum M et al. Glucocorticoid-mediated hypertension: does the vascular smooth muscle hold all the answers? J Am Soc Nephrol 2008; 19:1251-53.
34. Krapf R et al Arterial hypertension induced by erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents (ESA). Clin J am Soc nephrol 2009; 4: 470-480.
35. Soura V.B. Et al Hypertension in patients with cancer. Arq Bras Cardiol 2015; 104:246-252.
36. Laubach JP et al. A retrospective analysis of 3954 patients in phase 2-3 trials of bortezomib for the treatment of the multiple myeloma: towards providing a benchmark for the cardiac safety profile of proteasome inhibition in multiple myeloma. Br J Haematol 2017; 178: 547-560.

Sezione 2.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO: quali accertamenti è utile effettuare

Autori: Elena Coletti Moia, Erica Delsignore, Giuliano Pinna,

INTRODUZIONE

Una gestione efficace dell'ipertensione arteriosa (IA) correlata al trattamento con antineoplastici è di fondamentale importanza, al fine di prevenire gravi eventi cardiovascolari (CV) oltre a garantire che i valori della pressione arteriosa (PA) non conducano a prematura interruzione della chemioterapia. L'ipertensione è la più comune comorbidità cardiovascolare riportata nei registri dei tumori, in cui una pressione arteriosa elevata si riscontra solitamente in più di un terzo dei pazienti. Ciò può essere dovuto all'elevata prevalenza di ipertensione in un'età in cui anche il cancro è comune. Tuttavia, l'aspetto più importante è dovuto all'effetto pressorio di due gruppi di farmaci antitumorali ampiamente utilizzati, gli inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare e gli inibitori del proteasoma, anche se non è solo una questione di farmaci.

PREMESSA

L'ipertensione è un fattore determinante di comorbidità cardiovascolari e deve essere gestita secondo le correnti linee guida. Sia le linee guida dell'ipertensione arteriosa[1] sia i documenti relativi alla gestione dell'ipertensione nel paziente oncologico[2] sottolineano l'importanza della valutazione dei vari fattori di rischio cardiovascolare, al fine di stratificare il profilo di rischio di ciascun paziente, che possiamo suddividere in tre gruppi:

A) I pazienti con nota ipertensione dovrebbero essere stratificati come a basso, moderato, alto e molto alto rischio CV in base ai valori pressori, alla presenza di altri fattori di rischio CV ed alla presenza di danno d'organo.

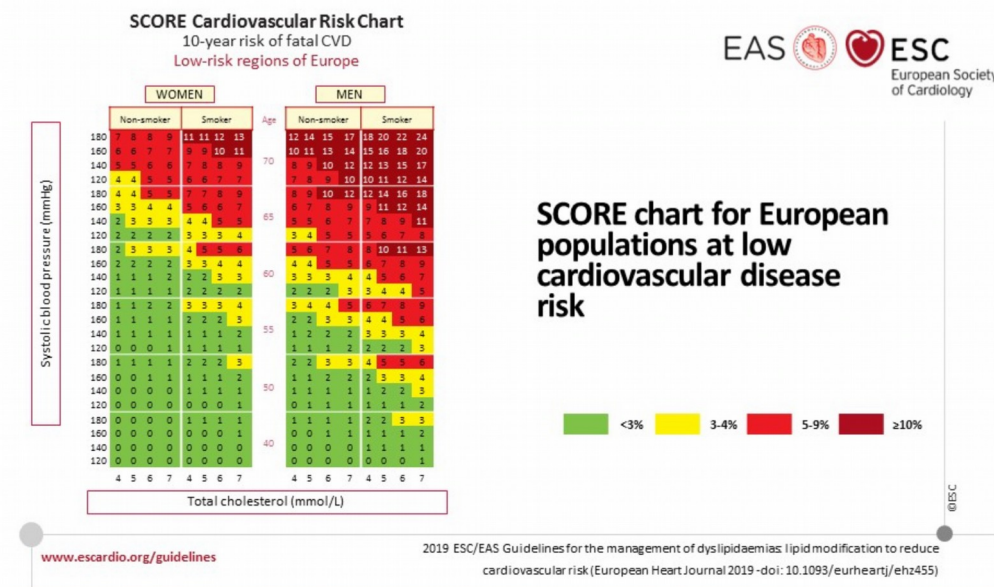
B) Anche i pazienti non ipertesi ma che iniziano una terapia con anti VEGF o altri farmaci oncologici a rischio di IA dovrebbero essi essere stratificati per il rischio CV.

Le Linee guida europee sulla prevenzione delle CVD hanno raccomandato l'uso del sistema di valutazione sistematica del rischio coronarico (SCORE Systemic Coronaric Risk Score)[3] ed è

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO: quali accertamenti è utile effettuare
 stato aggiornato nel 2019[4]. (4). Il sistema SCORE stima il rischio a 10 anni di un primo evento aterosclerotico fatale, in relazione a 5 parametri: età, sesso, abitudini al fumo, livello totale di colesterolo e valori di pressione arteriosa

(<https://heartscore.escardio.org/2016/quickcalculator.aspx?model=EuropeLow>).

C) I pazienti con nota e documentata malattia cardiovascolare, i pazienti con diabete di tipo 1 o di tipo 2, quelli con livelli molto elevati di fattori di rischio individuali (inclusa ipertensione di grado 3) o malattia renale cronica (fasi 3–5), vengono automaticamente considerati a rischio CV molto alto (mortalità CVD >10%) o alto (mortalità CVD 5-10%) a 10 anni. Su di essi non si applica la carta del rischio SCORE.



Legenda Rischio Basso Medio Alto Molto alto
 SCORE Systemic COronaric Risk Evaluation

PERCORSO PER LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO NEI PZ ONCOLOGICI CHE DEVONO INIZIARE FARMACI POTENZIALMENTE A RISCHIO DI IPERTENSIONE ARTERIOSA

OBIETTIVI

- Prevenzione, diagnosi precoce e trattamento delle complicanze cardiovascolari correlate alle terapie oncologiche.
- Riduzione della necessità di sospensione di farmaci oncologici a causa di complicanze CV
- Ottimizzazione dei trattamenti cardiologici per mantenere un buono stato di salute CV nei PZ che necessitano di terapie potenzialmente cardiotossiche.

PERCORSO

Possiamo dividere il percorso in tre fasi, allo scopo di:

1. identificare problemi CV non noti, per correggere i fattori di rischio, per ottimizzare la terapia farmacologica CV e per adeguarla in caso di interazioni farmacologiche (FASE INIZIALE). È quindi importante stratificare il rischio CV basale del paziente, il suo rischio di manifestare eventi in corso dell'imminente trattamento oncologico quali l'ipertensione ed eventuali ulteriori complicanze da essa indotte;
2. diagnosticare e trattare i quadri di cardiotossicità e tossicità cardiovascolare precoce durante il periodo di terapia oncologica (FASE ATTIVA);
3. trattare la cardiotossicità tardiva (FASE TARDIVA).

In tutte le fasi è fondamentale la valutazione collegiale specialista -oncologo in merito alla possibilità di continuare, modificare o sospendere una terapia oncologica.

Nella nostra trattazione ci occuperemo della fase iniziale.

FASE INIZIALE

I pazienti (PZ) oncologici che devono iniziare una terapia potenzialmente a rischio di sviluppare IA e successive complicanze cardiovascolari possono essere divisi in due gruppi principali (seguendo le indicazioni delle linee guida ESC/EAS 2019)

1 gruppo: pazienti a rischio CV elevato

1a. Pazienti a rischio cardiovascolare elevato e molto elevato secondo le categorie ESC/EAS 2019.

1b. Pazienti precedentemente trattati con terapia cardiotossica

Rischio molto elevato

Pazienti con una delle seguenti condizioni:

- Malattia Cardiovascolare documentata clinicamente o da inequivocabili reperti ai test di imaging. La documentazione clinica include: pregresso infarto miocardico, sindrome coronarica acuta, procedure di rivascolarizzazione coronarica o in altri distretti arteriosi, ictus o attacchi ischemici transitori, aneurisma dell'aorta, arteriopatia periferica. La documentazione alle tecniche di imaging include: la presenza di significative placche aterosclerotiche coronariche o nei distretti carotidei e NON include alcuni aspetti quali l'aumento dello spessore medio-intimale carotideo
- Diabete mellito con danno d'organo come la proteinuria o con altri fattori di rischio maggiori come il fumo, marcata ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa incontrollata.
- Disfunzione renale severa (GFR<30 ml/min/1.73m²)
- SCORE > 10%
- Ipercolesterolemia familiare con Malattia Cardiovascolare o con un altro fattore di rischio maggiore

Rischio elevato

Individui con

- Singolo fattore di rischio molto elevato: in particolare Colesterolemia >8 mmol/L (>310 mg/dL) (ipercolesterolemia familiare) o PA ≥180/110 mmHg.
- Pazienti affetti da Diabete Mellito senza danno d'organo^a, con durata ≥10 anni o con un altro fattore di rischio
- Ipercolesterolemia familiare con Malattia Cardiovascolare o con un altro fattore di rischio maggiore
- Moderata CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 mq).
- SCORE ≥5% e < 10% a dieci anni o evento

CKD = chronic kidney disease; ; eGFR = estimated glomerular filtration rate; PA: pressione arteriosa; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; ^aDanno d'organo in corso di Diabete Mellito è definito come microalbuminuria, retinopatia o neuropatia[4]

1a. Pazienti a rischio cardiovascolare elevato e molto elevato secondo le categorie ESC/EAS 2019.

Sono pazienti con danno d'organo noto o con elevata probabilità che il danno d'organo stesso si manifesti sulla scorta di molteplici fattori di rischio CV o di malattie predisponenti (diabete mellito, IRC > III° stadio).

È opportuno che tali pazienti vengano inquadrati tutti come ad alto rischio di sviluppare complicanze cardiocircolatorie (ictus, cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco, insufficienza renale, vasculopatia periferica) indotte da uno stato ipertensivo, qualora questo si manifesti, in corso di trattamento con chemioterapici aventi l'IA come potenziale effetto avverso (AE).

Sia chi è affetto cardiopatia già nota, ed è quindi già stato valutato dallo specialista, che chi ha malattia vascolare di altro distretto o chi ha semplicemente un rischio CV a 10 aa > 5% secondo lo SCORE System e quindi probabilmente non lo è ancora stato, deve essere stadiato dal punto di vista cardiocircolatorio. Questo allo scopo di definire la gravità della malattia nota o evidenziare la presenza di danno d'organo ed il suo grado di compromissione, considerata l'elevata probabilità che esso venga riscontrato.

1b. Pazienti precedentemente trattati con terapia cardiotossica

Pazienti già trattati con terapie oncologiche che possono essere assimilati ai precedenti quanto a rischio CV indotto da ipertensione iatrogena:

- Pregressa terapia con antracicline o con farmaci oncologici potenzialmente cardiotossici.
- Pregressa radioterapia toracica o mediastinica
- Calo della frazione di eiezione all' ecocardiogramma in precedente chemioterapia
- Sviluppo di IA o di complicanza CV durante una pregressa terapia oncologica.

Questo gruppo deve sempre essere inviato allo specialista prima di iniziare la terapia oncologica per la valutazione specialistica e di esami strumentali, oltre agli esami di I° livello, comuni anche ai pazienti del II° gruppo

2 gruppo: pazienti con rischio cardiovascolare moderato o basso secondo le categorie di rischio ESC/EAS 2019 e che non siano mai stati sottoposti a trattamenti oncologici, a loro volta suddivisi in 2 sottogruppi:

2 a. con ipertensione nota

2 b. senza ipertensione nota

Rischio moderato

Soggetti giovani (Diabete Mellito tipo 1 <35 anni, Diabete Mellito tipo 2 <50 anni) con durata di diabete <10 anni, senza ulteriori fattori di rischio. Il Punteggio SCORE tra $\geq 1\%$ ma < 5% a 10 anni.

Rischio Basso

Individui con un punteggio SCORE <1% a 10 anni

SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation (4)

La gestione di questo gruppo di pazienti deve essere sostanzialmente a cura dell'oncologo che li invierà allo specialista non routinariamente ma solo se sussiste una necessità clinica.

Se non si riscontra ipertensione né danno d'organo subclinico, sia nel rischio basso che moderato, ci si potrà limitare agli esami di primo livello e monitoraggio pressorio routinario per evidenziare insorgenza di ipertensione arteriosa nei pazienti trattati con anti VEGF o inibitore del proteasoma.

In caso di ipertensione arteriosa e danno d'organo evidenziabile o sospettato con esami di primo livello occorrerà una definizione di secondo livello del danno d'organo e ottimizzazione dei valori pressori. Considerare ABPM se valori office fossero in discrepanza rispetto con all'HBPM.

Se è presente, nel sottogruppo 2b, danno d'organo subclinico individuabile ad ECG/es. laboratoristici, sarà indicata la ricerca di ipertensione arteriosa mascherata con ABPM/ HBPM (***) vedi sotto) per iniziare eventuale trattamento, oltre a monitoraggio stretto dei valori pressori e conferma ecocardiografica della cardiopatia e del danno d'organo (valutazione internistica o cardiologica per trattamento antipertensivo)

FILTRO DI I LIVELLO: ONCOLOGO

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Definizione di Ipertensione arteriosa

L'ipertensione è definita come valori ambulatoriali di pressione sistolica di almeno 140 mmHg e / o valori di PA diastolica di almeno 90 mmHg.

All'oncologo compete la valutazione basale

- Anamnesi con identificazione dei fattori di rischio CV maggiori (LG europee: età, sesso, fumo, diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia) con attenzione alla patologia cardiovascolare preesistente o a sintomi suggestivi di patologia CV misconosciuta
- Rilevazione della terapia antipertensiva o cardiologica già in atto
- Esame obiettivo completo con misurazione della PA sempre secondo le LG europee 2018
- Esami ematochimici: di routine e comprendenti la rilevazione di fattori di rischio CV (routine + assetto lipidico).

L'oncologo valuta in base alle caratteristiche della neoplasia la necessità di impostare un protocollo adiuvante, neo adiuvante o metastatico.

ESAMI BASALI

Per tutti i pazienti

- Esami di laboratorio: emocromo, glicemia (+/- Hb glicata), creatinina, elettroliti, quadro lipidico, acido urico, quadro epatico, elettroforesi sieroproteica, esame delle urine + microalbuminuria, TSH riflesso, quadro marziale
- ECG
- Ecocardiogramma (fortemente suggerito con GLS, senza ritardare la terapia)
- monitoraggio della pressione arteriosa ambulatoria (ABPM) e HBPM: questo può essere un aspetto in comune con il gruppo di follow-up, ma anche nei pz in corso di trattamento, che quindi sono già stati inquadrati dal punto di vista CV, la comparsa di ipertensione arteriosa potrebbe determinare la necessità di ristrutturare il paziente ad una categoria di rischio più elevata (***) vedi sotto)

Per i pazienti a basso rischio

Come valore predittivo di danno CV: nella stratificazione del rischio: microalbuminuria ecocardiogramma

Valutare il quadro marziale per indagare la presenza di eventuale sideropenia (con o senza anemia), condizione nota di peggioramento degli outcome nei pazienti con scompenso cardiaco

Valutare inoltre la funzionalità tiroidea al fine di una corretta interpretazione di eventuale dislipidemia e quale condizione clinica che può essere correlata ad ipertensione arteriosa, specie sistolica isolata.

FILTRO DI II LIVELLO

CARDIOLOGO, CARDIO-ONCOLOGO, IPERTENSIVOLOGO

ACCERTAMENTI DI SECONDO LIVELLO

Pazienti a rischio elevato

- Per tutti i pazienti a rischio elevato, molto elevato e precedentemente trattati con terapie cardiotoxiche: visita cardiologica ed ecocardiogramma
- A seconda della necessità clinica eventualmente: eco stress, test ergometrico, Doppler arterioso TSA e arti inferiori, TC coronarica, CardioRMN
- Se evidenza di compromissione funzionalità renale/proteinuria/microalbuminuria: eco addome per reni (anche se generalmente fa già parte della stadiazione oncologica di tutti i pazienti) ed eventuale valutazione nefrologica
- Se reperto di danno d'organo in paziente non noto iperteso utile ABPM nel sospetto di ipertensione mascherata e se ipertensione già nota e non controllata visita specialistica per ipertensione internistica o cardiologica per ottimizzazione della terapia antipertensiva
- Altre visite specialistiche per trattamento di altre condizioni patologiche rilevate al primo screening

Generalmente i pazienti a basso rischio non avranno necessità di indagini di II° livello

Pazienti a rischio moderato

Per i PZ a rischio MODERATO andrebbe valutata singolarmente la necessità degli approfondimenti sopradescritti, in particolare sulla scorta di alterazioni laboratoristico-strumentali evidenziate agli es. di I° livello

NOTE

È noto che l'esame gold standard per la diagnosi di ipertensione è l'ABPM, che però ha vari limiti (misura la PA solo, in genere, 24 h), non riflette in genere le condizioni di vita abituali del paziente, può essere mal tollerato ecc., inoltre per ragioni di costi, disponibilità degli apparecchi e tempi, non può essere offerto a tutti i pazienti

Un'alternativa potrebbe essere la misurazione domiciliare su un paziente addestrato (come ben specificati qui sotto), ma che di regola non rileva le pressioni notturne (anche se stanno comparando apparecchi semiautomatici in grado di effettuare qualche rilevazione notturna). Ha il vantaggio di poter essere registrata per molti giorni

La misurazione della pressione arteriosa eseguita al domicilio da PZ fornisce un numero maggiore di misurazioni della PA rispetto alla pressione arteriosa convenzionale in ambulatorio in condizioni più rappresentative della vita quotidiana; quindi al fine di precisare il rischio CV o di ottimizzare la terapia prima dell'inizio della CT sarebbe opportuno richiedere al PZ di portare in visione le misurazioni domiciliari.

La PA domiciliare è la media di tutte le letture della PA eseguite con un monitor semiautomatico e validato della PA, per almeno 3 giorni e preferibilmente per 6-7 giorni consecutivi prima di ogni visita clinica, con letture al risveglio e alla sera, effettuate in una stanza silenziosa dopo 5 min di riposo, con il paziente seduto con la schiena e le braccia appoggiate. Devono essere effettuate due misurazioni a ciascuna sessione di misurazione, eseguite a distanza di 1-2 min.

Rispetto alla pressione arteriosa ambulatoriale, i valori di pressione domiciliari sono generalmente inferiori e la soglia diagnostica per l'ipertensione è di almeno 135/85 mmHg (equivalente alla pressione arteriosa ambulatoriale di almeno 140/90 mmHg)

Una sintesi pratica per la definizione del rischio e per la selezione dei pazienti da inviare al centro di secondo livello/specialista dell'ipertensione o cardiooncologo è riportato nell'[allegato 1](#)

BIBLIOGRAFIA

- [1] Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*. European Heart Journal, 2018: p. ehy339-ehy339.
- [2] Zamorano, J.L., et al., *2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2016.
- [3] Piepoli, M.F., et al., *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. Eur Heart J, 2016. **37**(29): p. 2315-2381.
- [4] Mach, F., et al., *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*. Eur Heart J, 2020. **41**(1): p. 111-188.

Trattamento dell'ipertensione arteriosa in paziente affetto da tumore

Autori: Alberto Milan, Gloria Demicheli, Giovanna Giglio Tos

Il paziente affetto da tumore che presenti una terapia oncologica potenzialmente tossica dal punto di vista cardiovascolare ha un rischio aumentato di sviluppare eventi cardiovascolari avversi¹. Tale rischio sale ulteriormente in presenza di ipertensione arteriosa (cronica o secondaria a farmaco) concomitante, soprattutto se **non** adeguatamente compensata. I pazienti che afferiscano presso l'ambulatorio di oncologia devono quindi essere verificati per tale fattore di rischio prima e durante il trattamento allo scopo di indentificare precocemente l'insorgenza di ipertensione arteriosa². Qualora tale riscontro non sia gestibile direttamente dall'oncologo per profilo di rischio o per mancata risposta alla terapia il paziente verrà riferito allo specialista cardio-oncologo o al centro di riferimento per ipertensione e tumore. Lo scopo di questa sezione è fornire delle indicazioni per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e delle sue complicanze in base alla figura professionale (oncologo o cardio-oncologo o specialista dell'ipertensione che si occupi di tumore) che si prende cura del malato.

Considerazioni generali.

Non esistono al momento attuale trial disegnati per il trattamento di pazienti affetti da ipertensione arteriosa associata a tumore. Le indicazioni che forniremo qui di seguito riguardano, pertanto, la gestione dell'ipertensione arteriosa in generale: focalizzeremo poi l'attenzione sulle caratteristiche del sottogruppo di pazienti affetti da ipertensione secondaria a trattamento anti tumorale 'specifico'.

Diagnosi di ipertensione arteriosa²

L'ipertensione arteriosa è definita come livelli di pressione omerale misurata a ≥ 140 mmHg per la sistolica e ≥ 90 mmHg in almeno 2 occasioni alla distanza di alcuni giorni³.

Tutti i pazienti affetti da tumore che debbano essere sottoposti a trattamento antineoplastico potenzialmente tossico dal punto di vista cardiovascolare dovrebbero ricevere almeno due misurazioni della pressione arteriosa a distanza di tempo (2 settimane) per verificare i livelli di normotensione spontanea o in terapia.

La **misurazione della pressione** arteriosa prevede una sessione di misurazioni in ambiente tranquillo in posizione seduta; le (almeno 2) misurazioni devono essere effettuate a distanza di almeno 15-20 secondi l'una dall'altra al braccio non dominante (abituamente il sinistro).

L'apparecchio con il quale viene effettuata la misurazione deve essere validato, se automatico (<http://www.dableducational.org/>).

La tipologia di misurazione può avere un impatto sia sulla diagnosi sia sul follow up dei pazienti. Per tale motivo è utile ricordare la distinzione tra misurazione 'office', effettuata, cioè, presso l'ambulatorio del medico, e 'out-of-office'.

La pressione out of office come strumento per l'identificazione dei diversi fenotipi di ipertensione: soggetti con ipertensione clinica isolata e il paziente con ipertensione mascherata

La pressione 'out of office' può essere misurata attraverso la valutazione con il monitoraggio pressorio 24h (ABPM) oppure, a domicilio, con misuratori automatici (Home blood pressure monitoring - HBPM) validati. I vantaggi dell'utilizzo della misurazione ABPM o HBPM in supporto alla misurazione office per la diagnosi di ipertensione sono legati alla necessità di verificare che la pressione registrata in ambulatorio abbia un riscontro analogo al di fuori dell'ambiente medico. Questo vale sia nel caso di pressione elevata (conferma di ipertensione arteriosa sostenuta) sia in caso di normali livelli di pressione arteriosa (normotensione). La valutazione out of office ci consente, inoltre, di identificare altre condizioni potenzialmente rischiose per l'impostazione terapeutica quando vi sia una discrepanza tra pressione 'office' e pressione 'out-of-office'. Una pressione aumentata in office ma normale con l'ABPM o con HBPM ci consente di identificare soggetti affetti da ipertensione clinica isolata (camice bianco). La situazione, meno frequente, in cui il paziente presenta livelli di pressione aumentata all'ABPM ma normali in visita viene definita 'ipertensione mascherata'.

Idealmente, quindi, la diagnosi di ipertensione arteriosa in un paziente precedentemente normoteso si avvale della valutazione combinata della pressione 'office' e ABPM.

La valutazione della pressione 'Home' trova la sua massima utilità, invece, nel paziente iperteso e già in trattamento farmacologico allo scopo di verificare il buon controllo della pressione a domicilio. Nel caso del paziente affetto da tumore in trattamento con farmaci a potenziale tossico dal punto di vista cardiovascolare la HBPM permette agli operatori sia di verificare il buon controllo della pressione arteriosa nei giorni immediatamente precedenti la terapia antineoplastica sia di responsabilizzare il paziente a verificare eventuali incrementi della pressione nei giorni post infusione.

ABPM

L'ABPM 24 h è la metodica di misurazione della pressione arteriosa che meglio correla con il danno d'organo e gli eventi cardio-cerebro vascolari legati all'ipertensione. Questo fattore associato alla progressiva economicità dei device disponibili ne ha favorito la sua diffusione (MMG,

Trattamento dell'ipertensione arteriosa in paziente affetto da tumore farmacie, poliambulatori specialistici). Questo comporta che il medico che prescrive un ABPM debba comunque saper giudicare la qualità dell'esame e, talora, interpretarne i risultati.

In breve elencheremo alcuni parametri per una facile valutazione e lettura dell'ABPM⁴

Qualità: almeno 22 ore di misurazione e almeno 1 misurazione ogni 20 minuti nel periodo di veglia e 1 ogni 30 minuti durante il sonno.

Interpretazione: valutare i valori medi di sistolica e diastolica 24 ore, veglia (diurne), sonno (notturne) e rapportarle ai parametri considerati di normalità, valutazione del calo pressorio notturno (normale: 10%, assente: <10%, invertito, queste ultime due condizioni possono essere patologiche se qualità del sonno del paziente risulta normale), analisi della deviazione standard sistolica notturna (se >11, possibile maggior impatto della pressione sugli organi bersaglio), correlazione di eventuali sintomi riportati nel diario con i valori pressori sul tracciato (spesso evidenza di episodi ipotensivi o ipertensivi)

Quando iniziare il trattamento antipertensivo.

La scelta relativa all'inizio del trattamento farmacologico deve prendere in considerazione un approccio globale di stratificazione del rischio cardiovascolare del paziente in esame: tale stratificazione permetterà, quindi, di collocare il paziente all'interno di una fascia di rischio che possa andare oltre il semplice grado di ipertensione registrato al momento della visita.

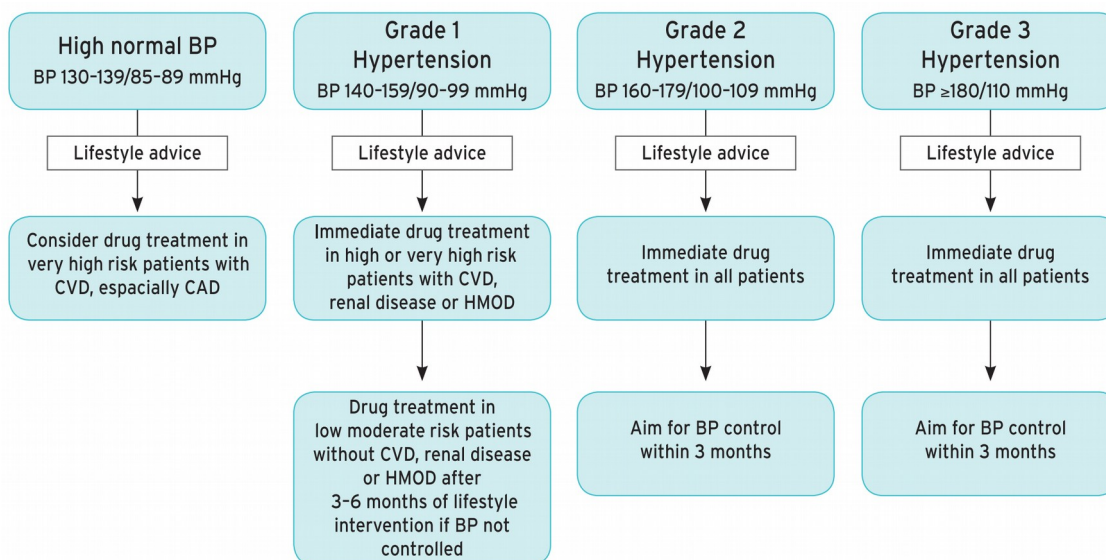


Figura 1. Indicazioni in merito all'inizio della terapia ipertensiva² secondo le linee guida europee dell'ipertensione. Il timing del trattamento spesso dovrà essere discusso con l'oncologo di riferimento poiché in molti casi la priorità sarà rivolta ad iniziare il trattamento anti tumorale con un profilo emodinamico di sicurezza.

In sintesi i pazienti che abbiano una indicazione ad iniziare una terapia vasculo-tossica dovrebbero presentare una pressione arteriosa controllata, con un obiettivo iniziale di sicurezza per la pressione office <140/90.

Tabella 1 Limiti per la definizione di ipertensione arteriosa²

	PAS	e/o	PAD
Office	140		90
ABPM			
Media diurna (veglia)	135		85
Media notturna (durante il sonno)	120		70
Media 24 h	130		80
Home blood pressure	135		85

ABPM (ambulatory blood pressure monitoring); PAS Pressione arteriosa sistolica; pressione arteriosa diastolica

Le linee guida europee dell'ipertensione arteriosa pongono obiettivi più ambiziosi per molte tipologie di soggetti: la mancanza di evidenze in merito ai soggetti tumorali debba indurre una certa cautela nel ridurre la pressione arteriosa in modo troppo aggressivo. Il clinico dovrà essere focalizzato sulla necessità di impostare un trattamento che possa consentire di proseguire la chemioterapia stessa in una condizione di sicurezza.

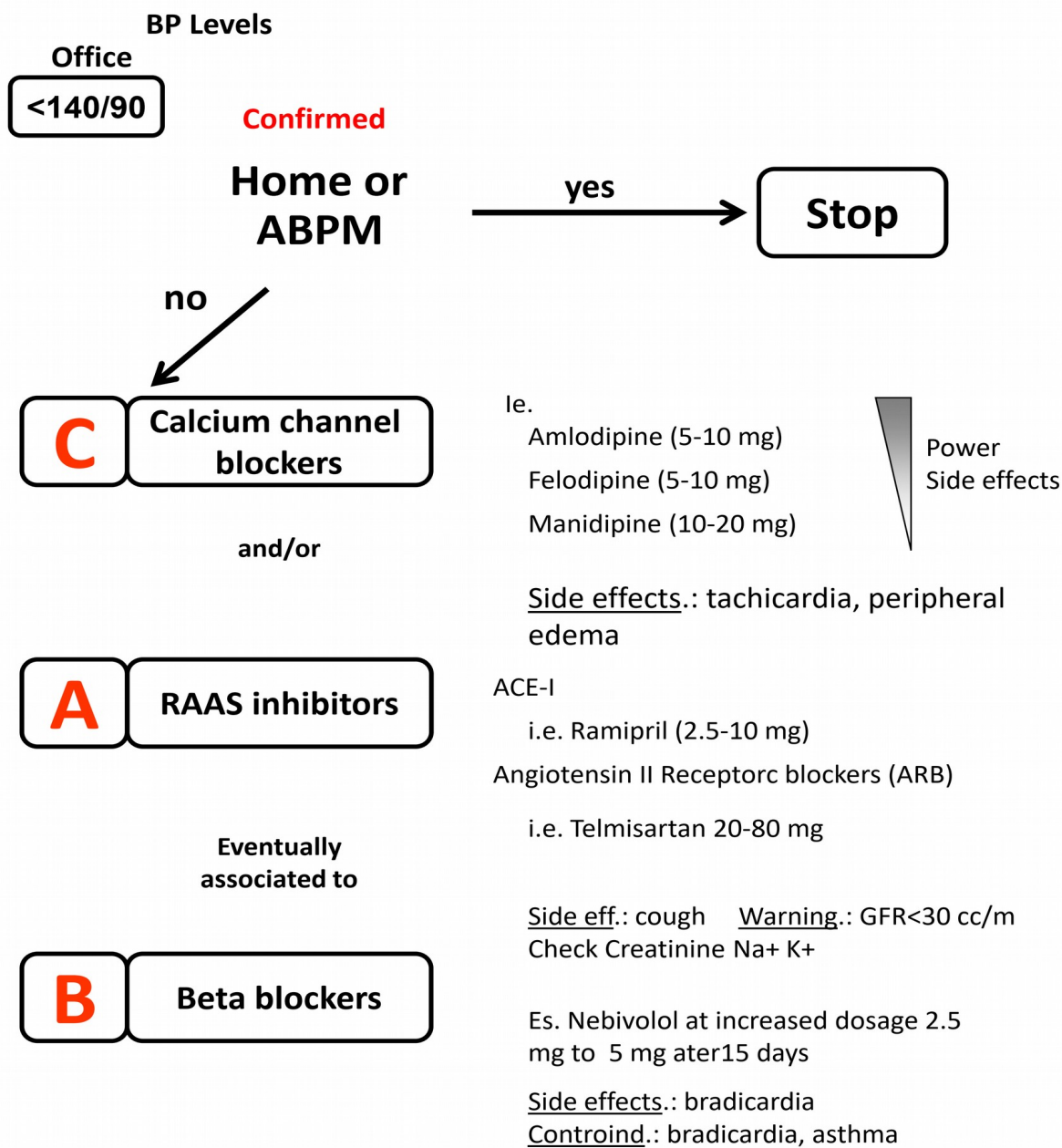
Terapia antipertensiva

Con l'obiettivo di impostare un trattamento farmacologico 5 classi di farmaci presentano una raccomandazione 'maggiore' per il trattamento dell'ipertensione arteriosa: ACE inibitori (ACEi) / Antagonisti del recettore tipo 1 dell'angiotensina II (ARB), Beta bloccanti (BB), Calcioantagonisti (CCB) e diuretici

La descrizione puntuale del meccanismo d'azione e dei possibili effetti collaterali va oltre gli obiettivi di questo documento. Per tali aspetti è utile fare riferimento alle correnti linee guida europee dell'ipertensione.

Lo schema pratico di utilizzo è riportato in figura 2

Approach to Arterial Hypertension Therapy in patients treated with vasculo-toxic therapy



Caution should be used for..

Diuretics electrolytes disturbance

Verapamil e Diltiazem (they inhibit Cyt P3A4 (they may increase levels of sunitinib) and they increase PR interval. Caution should be used when associated with drugs that can prolong QT

Figura 2. Approccio semplificato al trattamento dell'ipertensione arteriosa

Indicazioni per l'oncologo

In sintesi i pazienti in base al loro profilo di rischio e ai livelli di pressione arteriosa possono iniziare un trattamento con farmaci vasodilatatori calcioantagonisti e/o ACEi/ARB. Qualora tale trattamento non sia sufficiente verranno ottimizzati, salvo controindicazioni con l'associazione di farmaci beta bloccanti e/o diuretici tiazidici (idroclortiazide) o simil-tiazidici (clortalidone o indapamide).

Indicazioni per lo specialista cardio-oncologo o specialista dell'ipertensione arteriosa

Qualora sia stata già stata impostata la terapia di base come sopra esposto con farmaci a pieno dosaggio il paziente iperteso può essere considerato affetto da *ipertensione arteriosa resistente (IAR)*. In questo caso il trattamento antipertensivo deve essere rivisto e corretto in base al profilo anamnestico del paziente e alle caratteristiche del trattamento in corso, sulla base delle evidenze disponibili.

I principi chiave del trattamento dovrebbero essere, anche in base alle linee guida correnti:

- a) eliminare possibili fattori/sostanze in grado di ridurre il compenso pressorio (Tabella 2)
- b) identificare e modificare possibili abitudini non corrette (obesità, scarsa attività fisica, eccessivo introito di alcolici, dieta ad alto contenuto di sodio e/o ridotto introito di fibre)
- c) massimizzare ed ottimizzare il trattamento farmacologico in atto (farmaci ad azione sinergica) in base alle evidenze disponibili
- d) considerare cause secondarie di ipertensione arteriosa

Tabella 2 principi chiave del trattamento del paziente con sospetta ipertensione resistente

Anamnesi

- durata dell'ipertensione
- valori pressori rilevati a domicilio
- familiarità per ipertensione ed incidenti cerebrovascolari in giovane età
- abitudini voluttuarie (alcool, fumo, sostanze stupefacenti)
- abuso di sostanze a base di liquirizia o prodotti erboristici
- stile di vita (sedentarietà, attività sportiva, stress)
- sonno (forte russare, improvvisi risvegli)
- anamnesi farmacologica (utilizzo di farmaci anti-ipertensivi, FANS, steroidi o altri farmaci ipertensivizzanti, eventuali pregressi effetti collaterali che avrebbero potuto provocare una scarsa aderenza alla terapia anti-ipertensiva)
- aderenza alla terapia

Esame obiettivo

- Accurata ispezione per la ricerca di segni di ipertensione secondaria (gibbo, distribuzione dell'adipe, ipotrofia muscolare degli arti inferiori, circonferenza del collo, sudorazione cutanea)
- misurazione pressoria alle due braccia
- valutazione dei polsi
- ricerca di soffi carotidei, femorali, addominali

Indagini di laboratorio

- creatinina, Na, K, Ca, TSH, FT3, FT4, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, glicemia, esame urine, urea, sodiuria (quest'ultima è molto utile per la stima del Na introdotto con la dieta)
- raccolta urine delle 24 ore (il dosaggio delle urine per la valutazione dell'introito di liquidi, **oltre a** permettere il calcolo della clearance creatinica, stimato in precedenza attraverso le formule MDRD e Cockcroft-Gault)
- PRA, ALDO

Indagini strumentali

- Ecocardiogramma trans-toracico (per la determinazione del danno d'organo cardiaco, specie nel sospetto di ipertensione da camice bianco)
- Monitoraggio pressorio delle 24 h
- Ecodoppler delle arterie renali (o, a seconda dell'esperienza del centro di riferimento, scintigrafia renale, TC, RM, arteriografia) in caso di sospetto di ipertensione nefro-vascolare
- Polisonnografia nel sospetto di OSAS

Criteri di invio al centro di secondo/terzo livello a seconda della situazione organizzativa

I criteri di invio c/o centro ipertensione /cardio-oncologo sono riassunti nell'allegato 1

Possibile gestione delle complicanze.

Alla comparsa dell'eventuale evento avverso (Grade 3-4) deve essere verificata la possibile correlazione dell'evento con il trattamento antineoplastico in questione. Nel sospetto di relazione diretta o indiretta dell'evento avverso cardiovascolare con il farmaco antineoplastico il farmaco va sospeso e il caso dovrà essere gestito seguendo le raccomandazioni della patologia in questione (es. scompenso cardiaco – fibrillazione atriale). In merito all'ipertensione arteriosa dovrà essere considerata la modifica della terapia in atto con l'eventuale introduzione di farmaci che siano specifici per la complicanza stessa (es diuretico dell'ansa per lo scompenso cardiaco)

Altre condizioni possono essere tipicamente incontrate in pazienti in trattamento con farmaci oncologici vasculotossici, quali proteinuria (antiVEGF) dispnea (carfilzomib) ipotensione, astenia/facile affaticamento

Proteinuria La proteinuria definita come un'escrezione di proteine > 300 mg/24h è un frequente effetto collaterale nei pazienti in trattamento con anti VEGF e spesso si associa a ipertensione arteriosa non controllata. Le indicazioni prevedono che una proteinuria significativa (> 2 g/die) rappresenti una potenziale controindicazione al trattamento con Anti VEGF⁵, tuttavia alcuni pazienti beneficiano di un trattamento aggressivo sino al trattamento dialitico in caso di insufficienza renale acuta. Tale condizione va quindi condivisa con le altre figure specialistiche che si occupano del paziente: oncoematologo curante in primis e il nefrologo per effettuare la scelta appropriata

Le raccomandazioni di ordine generale sono quelle di

- verificare l'entità della proteinuria;
- considerare eventuale coinvolgimento dello specialista nefrologo quando questa sia in range nefrosico
- verificare la presenza di trattamento con ACEi/ ARB, ottimizzazione della pressione arteriosa con farmaci che consentano di ridurre la pressione arteriosa
- ricontrollare la proteinuria

Ipotensione Nella nostra esperienza una percentuale contenuta, ma significativa, di pazienti può inaspettatamente sviluppare segni e sintomi di ipotensione dopo l'inizio del trattamento (es carfilzomimb). Questo evento può presentare molteplici cause, ma ci preme che il clinico debba considerare i seguenti aspetti:

- ipotensione secondaria a problematica sistemica (es.: infezioni, deplezione di volume)

Trattamento dell'ipertensione arteriosa in paziente affetto da tumore

- iatrogena: adeguare (riducendola) la terapia antipertensiva, solitamente facendosi guidare dalla HBPM
- disautonomia: a tale scopo sarà utile nel sospetto di questa complicazione un passaggio importante sarà quello di misurare la pressione arteriosa in clino e ortostatismo oltre a verificare altri sintomi di disautonomia
- In pazienti ad alto rischio cardiovascolare per malattia coronarica deve essere attentamente raccolta la presenza di altri sintomi suggestivi per malattia coronarica. In caso di alto sospetto clinico tale aspetto dovrebbe essere approfondito al fine di escludere problematiche

Dispnea

La dispnea rappresenta un evento di frequente riscontro anche negli studi registrativi. In base alla gravità di questo effetto collaterale risulta strategico escludere in primis la causa cardiogena. La valutazione iniziale dovrebbe prevedere un'accurata raccolta anamnestica, un esame obiettivo che consenta di identificare segni di scompenso cardiaco, ponendo tale sintomo in disamina diagnostica con cause non cardiogene della dispnea

Tra gli accertamenti di primo livello suggeriamo ECG, RX torace, Ecografia polmonare, Ecocardiografia TT. Tra gli accertamenti sierologici NT pro BNP ed eventualmente la troponina e il Ddimero (considerando il potere predittivo negativo)

Follow up dei pazienti

I pazienti candidati a trattamento o in terapia con farmaci antineoplastici vasculotossici, ottimizzati dal punto di vista emodinamico è utile che vengano rivalutati periodicamente in termini di controllo della pressione arteriosa da parte degli oncologi/ematologi curanti. I pazienti eleggibili per essere valutati dallo specialista cardioncologo secondo i criteri sopra esposti è suggeribile che vengano valutati al *baseline*, prima dell'inizio della terapia e a sei mesi di distanza. Qualora l'impostazione clinico terapeutica sia efficace i pazienti possono essere seguiti anche dal punto di vista del profilo cardiovascolare dallo specialista oncoematologo che ha in carico il paziente. Il paziente è utile che venga rivalutato dallo specialista cardiooncologo o competente in materia di ipertensione e tumore in caso di:

- Mancato controllo emodinamico
- Effetti collaterali da farmaci antipertensivi
- Sospetto o presenza di complicanze

Trattamento dell'ipertensione arteriosa in paziente affetto da tumore

- Comparsa di ipertrofia ventricolare sinistra, comparsa di anomalie all'ECG, riduzione del valore di GLS in corso di terapia potenzialmente cardi tossica

Nel follow-up ripetere sempre (anche per i pz che vengono visti solo dall'ematologo): misurazione office della pressione arteriosa, ECG, Ecocardiogramma TT (compreso il GLS)

Protocollo Esemplificativo di selezione e Follow Up

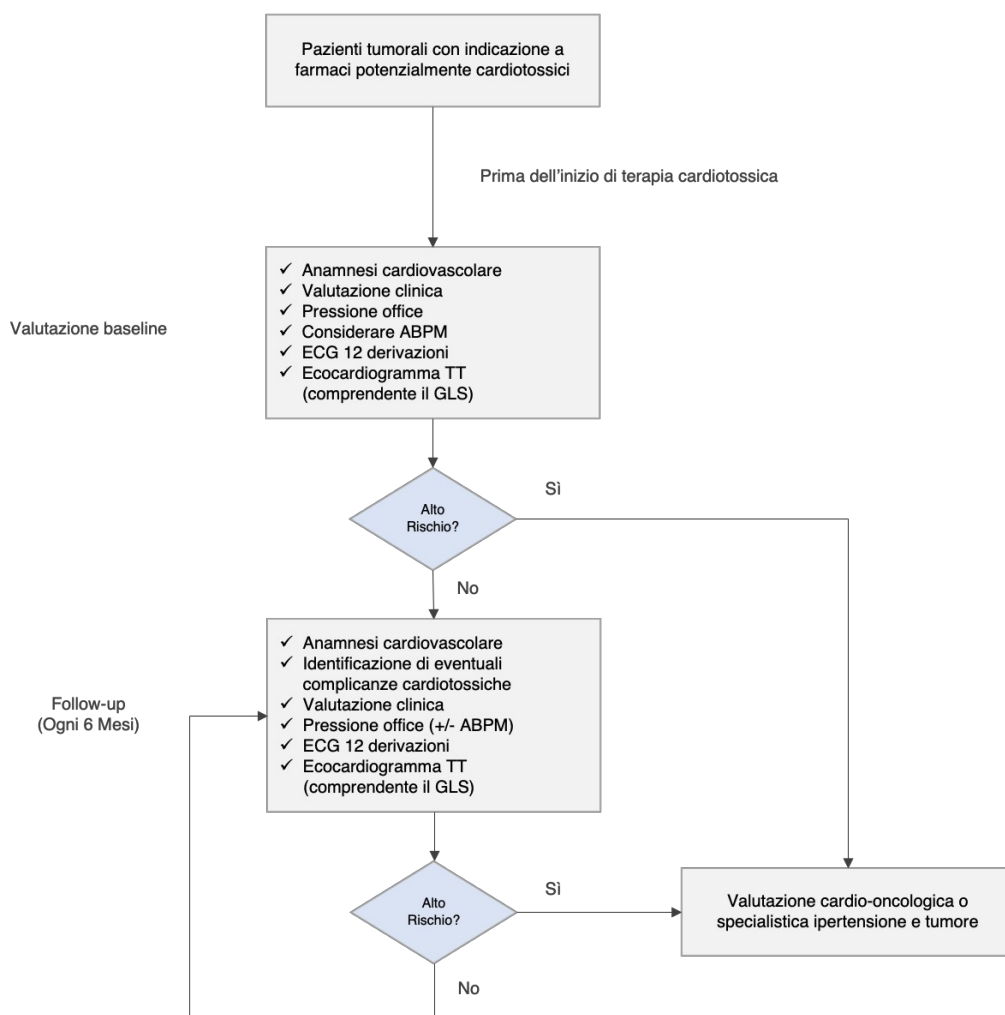


Tabella con valori di riferimento per la stratificazione del rischio con tutti

Bibliografia essenziale

- [1] V. Katsi, N. Magkas, G. Georgiopoulos, E. Athanasiadi, A. Viridis, S. Masi, P. Kliridis, A. Hatziyanni, C. Tsioufis, D. Tousoulis, Arterial hypertension in patients under antineoplastic therapy, *Journal of Hypertension*. 37(2019)884-901.
- [2] B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, E. Agabiti Rosei, M. Azizi, M. Burnier, D. L. Clement, A. Coca, G. de Simone, A. Dominiczak, T. Kahan, F. Mahfoud, J. Redon, L. Ruilope, A. Zanchetti, M. Kerins, S. E. Kjeldsen, R. Kreutz, S. Laurent, G. Y. H. Lip, R. McManus, K. Narkiewicz, F. Ruschitzka, R. E. Schmieder, E. Shlyakhto, C. Tsioufis, V. Aboyans, I. Desormais, E. S. C. S. D. Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, *European heart journal*. 2018)ehy339-ehy339.
- [3] T. Unger, C. Borghi, F. Charchar, N. A. Khan, N. R. Poulter, D. Prabhakaran, A. Ramirez, M. Schlaich, G. S. Stergiou, M. Tomaszewski, R. D. Wainford, B. Williams, A. E. Schutte, 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines, *J Hypertens*. 38(2020)982-1004.
- [4] S. Omboni, P. Palatini, G. Parati, H. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the Italian Society of, Standards for ambulatory blood pressure monitoring clinical reporting in daily practice: recommendations from the Italian Society of Hypertension, *Blood pressure monitoring*. 20(2015)241-4.
- [5] M. H. Rosner, M. A. Perazella, Acute Kidney Injury in Patients with Cancer, *The New England journal of medicine*. 376(2017)1770-1781.