



## **REVISIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PER IL MONITORAGGIO DEL TRATTAMENTO PER SCOMPENSO CARDIACO**

### **Gruppo di Studio sulla Cardio-oncologia**

**Coordinatori:** Mauro Giorgi, Patrizia Pregno

**Comitato Estensore:** Antonella Fava, Mauro Giorgi, Elisa Pelloni

### **Componenti del Gruppo di Studio che hanno approvato il documento**

Anselmino Monica, Asteggiano Riccardo, Baduena Lara, Bazzan Mario, Beggiato Eloise, Bertola Benedetta, Bonzano Alessandro, Borletto Franco, Botto Barbara, Carrieri Luisella, Chiappella Annalisa, Coletti Moia Elena, Cursio Olga Elisabetta, Dellavesa Pierfranco, Destefanis Paola, Dogliani Sarah, Facchini Emanuela, Facilissimo Ivan, Fava Antonella, Forno Davide, Giglio Tos Giovanna, Levis Mario, Luciano Alessia, Lusardi Paola, Mistrangelo Marinella, Parrini Iris, Pelloni Elisa, Rebuffo Ezio Maria, Riccardi Vilma, Sartori Chiara, Sciscioli Tiziana, Trucco Gualtiero, Vaccarino Antonella.

## **REVISIONE LINEE GUIDA AIOM 2018+ESC 2016+ESMO 2012+ASE 2014.**

### **1) Troponina ed antracicline:**

Recenti risultati:

-In uno studio prospettico (Cardinale et al. 2004) che ha incluso 703 pazienti trattati con chemioterapia ad alte dosi è stato dimostrato che l'incremento della TnI rispetto al valore basale era associato ad un incremento del 37% del rischio di un successivo deterioramento della FEVS. Analogamente, in uno studio multicentrico di coorte comprendente 78 pazienti, incrementi pari ad una deviazione standard di TnI ad alta sensibilità si associavano ad un rischio del 38% di declino della FEVS (Putt el al 2014).

Gulati et al., 2017 (PRADA): 121 pazienti randomizzate a placebo/metoprololo-candesartan. Valori significativamente più elevati di troponina in modo dose-dipendente. Non associato a modifiche precoci di imaging.

Raccomandazioni:

ESMO 2012: raccomandano il dosaggio dei biomarcatori cardiaci (Tn e/o BNP) prima dell'inizio della terapia per una valutazione basale del rischio di cardi tossicità e il monitoraggio ad ogni ciclo di chemioterapia al fine di identificare quei pazienti che possono beneficiare di un più stretto controllo cardiologico (livello delle evidenze III, grado della raccomandazione B).

Infine, raccomandano che i pazienti in cui è identificata cardi tossicità subclinica, anche mediante la positività delle Tn, vengano trattati con ACE inibitori (enalapril) per prevenire la riduzione della FEVS e gli eventi cardiaci associati (livello delle evidenze II, grado della raccomandazione A).

ESC 2016: Il recente position paper della European Society of Cardiology sulla tossicità cardiovascolare da terapia antineoplastica afferma che la terapia cardioprotettiva con ACE-inibitori andrebbe considerata in quei pazienti in cui si osserva un aumento della Tn durante la terapia con antracicline ad alte dosi.

Questa raccomandazione è fondata sui risultati di un trial randomizzato che ha dimostrato che la cardioprotezione con ACE-inibitori (enalapril) previene il declino della FEVS in pazienti in chemioterapia ad alte dosi e con aumento della Tn.

## 2) Troponina e Trastuzumab:

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un trial clinico sull'uso del candesartan in donne con carcinoma mammario HER2+ trattate con antracicline e trastuzumab dai quali emerge che l'uso del candesartan non riduce l'incidenza di disfunzione ventricolare sinistra né modifica le concentrazioni di NT-proBNP e TnI.

-Aumenti significativi della Tn sembrano verificarsi in pazienti in terapia con Trastuzumab pretrattati con antracicline quasi sempre entro i primi 2-3 mesi per poi normalizzarsi indipendentemente dalla continuazione della terapia con trastuzumab o dall'inizio della terapia cardiologica (beta-bloccanti o ACE-inibitori).

NeoALTO trial (173 pz, 2018, multicentrico), trastuzumab, pertuzumab, lapatinib (no antracicline al massimo taxolo): non modifiche BNP e troponina.

## 3) Peptidi natriuretici:

Nei pazienti (n=17) con elevazione persistente (oltre le 72h) di NT-proBNP dopo chemioterapia ad alte dosi, è stata costatata una stretta associazione ( $p<0.0001$ ) con lo sviluppo di disfunzione cardiaca. A conclusioni analoghe è giunto il gruppo di Romano et al.<sup>47</sup> che ha verificato l'utilità di NT-proBNP nel predire la cardiotoxicità da antracicline nei pazienti sottoposti a trattamento "non ad alte dosi" (NHDC). Lo studio ha dimostrato che nei pazienti (n=21) con aumento persistente dei livelli di NT-proBNP si verifica una significativa riduzione di FEVS circa tre mesi dopo NHDC.

Al momento, in attesa di trial prospettici-multicentrici, non si possono trarre conclusioni definitive sull'appropriatezza di utilizzo nella pratica clinica dei peptidi natriuretici.

## IMAGING

### ECOCARDIOGRAMMA

#### Definizione:

Il consensus tra la Società Americana di Ecocardiografia (ASE) e la Società Europea di Imaging Cardiovascolare (EACVI) pubblicato nel 2014 definisce tale limite al 53%, mentre il recente documento di consenso dell'European Society of Cardiology considera il limite di normalità pari al 50%.

**Cardiotossicità:** è stata definita come un declino della FEVS >10% rispetto ai valori basali con riduzione della FEVS al di sotto del valore limite di normalità, confermato da un ulteriore ecocardiogramma eseguito entro due o tre settimane di distanza dall'ecocardiogramma che ha dimostrato la flessione della FEVS.

#### **ASE GUIDELINES:**

1. definizione (**CancerTherapyRelatedCardiacDysfunction**) :

Riduzione > 10% rispetto al limite di normalità 53%, confermato ad una seconda determinazione da effettuarsi entro 2-3 settimane dalla prima.

Si suddivide in:

- sintomatica/asintomatica;
- Reversibile entro 5% dal basale.
- Parzialmente reversibile: migliorata di 10% dalla valutazione minima, ma sempre sopra il 5% dal basale.
- Irreversibile: migliorata meno del 10% dal nadir e > 5% dal basale
- Indeterminata: non rivalutabile.

#### Ecostream:

Nei pazienti oncologici l'ecocardiografia da stress potrebbe rappresentare un ulteriore test in grado di rivelare la presenza di disfunzione ventricolare sinistra occulta e di coronaropatia nei pazienti con una probabilità pre-test intermedio-alta.

In un recente studio, Khouri et al. hanno osservato che la riserva contrattile del ventricolo sinistro, espressa come delta tra lo strain globale longitudinale (GLS) a riposo e al picco, era significativamente più bassa nei pazienti in trattamento con antracicline per carcinoma mammario rispetto al gruppo controllo.

Civelli et al. hanno dimostrato, in una popolazione di donne adulte affette da carcinoma della mammella, l'utilità dell'ecostream con dobutamina nell'identificare la disfunzione ventricolare sinistra subclinica.

In particolare, la riduzione della riserva contrattile (riduzione della FE  $\geq$ 10% rispetto al basale) si è rivelato un importante predittore prognostico.

Nei pazienti oncologici l'ecocardiografia da stress potrebbe quindi avere due principali applicazioni: potrebbe essere usata per identificare precocemente la disfunzione ventricolare sinistra subclinica e potrebbe essere molto utile per la diagnosi di coronaropatia nei pazienti sottoposti a chemioterapici che aumentano il rischio di ischemia miocardica o nei pazienti sottoposti a radioterapia. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi al fine di validare il ruolo diagnostico e prognostico dell'ecostress nei pazienti oncologici.

### Strain

Sulla base degli studi pubblicati, il documento di consenso dell'ASE/EACVI ha definito una riduzione del GLS  $>15\%$ , rispetto al valore basale, come evidenza significativa di disfunzione subclinica del ventricolo sinistro. IMP!!! stesso software.

Liu G. et al (34) hanno proposto un algoritmo che utilizza la valutazione della FEVS con metodica 2d o 3d e il GLS per la valutazione e la gestione clinica e farmacologica dei pazienti in corso di chemioterapia potenzialmente cardiotossica.

All'inizio della terapia viene eseguita una valutazione della FEVS tramite metodica 2d e 3d ed una valutazione del GLS, questo ci permette di identificare quattro gruppi di pazienti: pazienti con FEVS  $>60\%$  definiti come pazienti con funzione sistolica preservata in cui è necessario solo un'ottimizzazione del controllo dei fattori di rischio o delle preesistenti malattie cardiovascolari; pazienti con FEVS compresa fra 50 e 59% stratificati in base al valore del GLS in due gruppi, un primo gruppo con GLS  $>16\%$  definiti come i precedenti con funzione sistolica preservata ed un secondo gruppo con GLS  $<16\%$  o con una riduzione del GLS del 15% rispetto ai valori basali definiti come pazienti con danno subclinico nei quali è necessario iniziare terapia cardioprotettiva; pazienti con FEVS compresa tra 40 e 49% definiti come pazienti con disfunzione sistolica in cui è perentorio l'inizio della terapia cardioprotettiva ed una valutazione con gli oncologi sul rischio/beneficio del trattamento chemioterapico attuale, infine pazienti con FE  $<40\%$  nei quali oltre ad un'opportuna terapia cardioprotettiva è necessaria la discussione con gli oncologi per la ricerca di altre strategie terapeutiche non cardiotossiche.

### **MUGA:**

Il MUGA fornisce informazioni strutturali e funzionali limitate su altre strutture cardiache (ventricolo destro, atrio sinistro e destro, valvole e pericardio). Pertanto, viene in genere utilizzata come tecnica aggiuntiva e complementare all'ecocardiografia.

## **RM CARDIACA:**

Ad oggi, la CMR è raccomandata per la quantificazione della LVEF quando la qualità dell'ecocardiogramma è subottimale.

Nelle valutazioni di follow up, la CMR è raccomandata per la quantificazione della LVEF nei casi di possibile interruzione di regimi chemioterapici come risultato di CTX o quando la stima della LVEF mediante ecocardiografia è controversa o inaffidabile a causa di vincoli tecnici. La funzione diastolica di CMR di solito non è raccomandata nella pratica corrente.

## **CARDIOTOSSICITA' DA ANTRACICLINE**

Le antracicline costituiscono il trattamento cardine del carcinoma mammario sia nelle fasi iniziali, utilizzate in schemi con finalità neoadiuvante o adiuvante, che nella malattia avanzata; trovano inoltre utilizzo in molte altre neoplasie come i linfomi (Hodgkin e non Hodgkin), il carcinoma gastrico, i carcinomi del distretto cervico-facciale, i carcinomi ovarici e i sarcomi dei tessuti molli.

La possibilità di utilizzare questi farmaci anche in setting precoci, come nel carcinoma mammario o nei linfomi rende necessaria una attenta valutazione del rischio cardiologico poiché in questi casi è possibile prevedere delle lunghe sopravvivenze con insorgenza di tossicità cardiologica anche tardiva.

La sopravvivenza a 5 aa per il tumore mammario in stadio iniziale in Italia è dell'87%, mentre la sopravvivenza mediana globale nella malattia metastatica è pari a 43-50 mesi nelle forme HER2-positive, e a 30-45 mesi nelle forme HER2-negative con recettori ormonali positivi. (Numeri del cancro 2018)

Linfomi di Hodgkin in stadio I-II sopravvivenza a 5 aa del 96% dopo CT ed RT; stadio III-IV sopravvivenza tra 90-84% a 5 aa (NCCN guidelines Hodgkin Lymphoma 2019 ).

Linfomi non Hodgkin sopravvivenza a 5 aa tra 82 e 99% del linfoma follicolare, 90% a 5 aa per il diffuso a grandi cellule B in stadio I-II e circa 80% per gli stadi III-IV (NCCN guidelines B-cell Lymphomas).

-Cardioprotezione: Il trattamento con ACEi/BB: sulla base delle evidenze accumulate si può concludere che un trattamento cardioprotettivo profilattico sia fortemente raccomandato in pazienti ad alto rischio di sviluppo di cardiotoxicità, e vada considerato anche in pazienti a basso rischio nel

caso ricevano trattamenti chemioterapici ad alte dosi contenenti antracicline. In particolare, secondo le più recenti linee guida, l'utilizzo in prevenzione primaria di  $\beta$ -bloccanti, ACE-I o ARB in pazienti riceventi antracicline ha un livello di evidenza C e una classe di raccomandazione IIb. Inoltre, nel corso del follow up, è indicato iniziare un trattamento cardioprotettivo nei pazienti che sviluppino una cardiotossicità sub-clinica rilevata all'imaging cardiaco o mediante dosaggio delle troponine.

## **CARDIOTOSSICITA' DA FARMACI ANTI -HER2**

I farmaci diretti contro il recettore 2 del fattore di crescita umano epidermico (HER2), ed in particolare il trastuzumab, costituiscono parte integrante del trattamento del carcinoma mammario con sovraespressione di recettori HER2 sia in fase avanzata che nel trattamento delle forme iniziali di malattia. Nelle forme precoci di malattia l'inclusione del trastuzumab nei regimi chemioterapici comporta una riduzione del rischio di recidiva del 40% e di morte del 34% (Moja et al. Cochrane Database Syst Rev 2012).

La metanalisi Cochrane ha riportato un aumentato rischio di cardiotossicità per le pazienti trattate con trastuzumab con un RR pari a 5.41 e con un'incidenza assoluta del 2.5% vs 0.4% (Linee Guida AIOM 2018 neoplasie della mammella).

Il pertuzumab è un anticorpo monoclonale che blocca l'eterodimerizzazione ligando-dipendente di HER2 con altri membri della famiglia HER, è attualmente indicato in I linea metastatica in associazione al trastuzumab ed alla chemioterapia standard.

Lo studio APHINITY ha valutato l'aggiunta del pertuzumab al trattamento adiuvante (chemioterapia + trastuzumab), è considerato uno studio formalmente positivo poiché ha raggiunto il suo endpoint principale dimostrando un beneficio in termini di IDFS (sopravvivenza libera da malattia invasiva), che in termini assoluti però si è tradotto in una differenza dello 0.9%. Non sono state evidenziate differenze in termini di cardiotossicità.

Gli studi NEOSPHERE e TRYPHAENA in neoadiuvante hanno dimostrato che il doppio blocco anti-HER2 (trastuzumab+pertuzumab) permette di ottenere alti tassi di pCR (risposta patologica completa), endpoint surrogato di sopravvivenza.

In Italia il pertuzumab in adiuvante ed in neoadiuvante è in classe Cnn. Da scheda tecnica nelle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale il valore pre-trattamento della LVEF deve essere  $\geq 55\%$  ( $\geq 50\%$  dopo il completamento della componente antraciclinica della chemioterapia, se somministrata).

Il lapatinib, inibitore della tirosin chinasi intracellulare di entrambi i recettori EGFR (ErbB1) e HER2 (ErbB2), indicato solo nella malattia metastatica.

La somministrazione di lapatinib richiede una valutazione basale e ad intervalli regolare della funzionalità cardiaca e deve essere sospeso nei pazienti con sintomi associati ad una diminuzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) pari o superiore al grado 3 dei National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE).

Il TDM-1, è un anticorpo-farmaco coniugato mirato contro HER2, contiene trastuzumab legato in modo covalente all'inibitore dei microtubuli DM1 (un derivato della maitansina). Il TDM-1 è indicato in linee successive alla I in pazienti in progressione durante terapia con trastuzumab o entro 6 mesi dalla fine del trattamento adiuvante con trastuzumab. Anche le pazienti trattate con TDM-1 sono a rischio di sviluppare una disfunzione ventricolare sinistra pertanto prima di iniziare la terapia e a intervalli regolari durante il trattamento è indicato eseguire un ecocardiogramma. Le pazienti incluse negli studi clinici presentavano una LVEF  $\geq 50\%$  al basale.

In accordo alle raccomandazioni ESMO e AHA, al basale e ogni 3 mesi fino alla fine del trattamento.

Al termine del trattamento con anti-HER2 nel setting adiuvante, è consigliato ripetere l'ecocardiogramma ogni 6 mesi nei primi due anni dal termine della terapia. Nel setting metastatico, al termine del trattamento con trastuzumab, la ripetizione dell'ecocardiogramma è a discrezione del medico in caso di comparsa di segni clinici di insufficienza cardiaca.

1-trattamento preventivo della cardi tossicità?': Nell'attesa di ulteriori dati, le attuali linee guida non consigliano l'utilizzo preventivo di ACE-inibitori, beta-bloccanti o sartani in pazienti candidate a trastuzumab adiuvante, in assenza di comorbidità o fattori di rischio cardiovascolare. I provvedimenti consigliati per ridurre il rischio di cardi tossicità da trastuzumab riguardano dunque solo l'identificazione e la correzione dei potenziali fattori di rischio modificabili. Le linee guida ASCO raccomandano l'effettuazione di un attento inquadramento clinico comprendente anamnesi, esame obiettivo e screening per i noti fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità e fumo).



## 2-sviluppo di cardiotoxicità:

Le classi di farmaci indicate nell'insufficienza cardiaca in corso di farmaci anti-HER2 sono gli ACE-Inibitori e i beta-bloccanti.

Il National Cancer Institute, raccomanda l'interruzione temporanea del trattamento e l'avvio di terapia con ACE-I per riduzione della FEV <45% oppure per una riduzione del 10 % rispetto al valore basale con FEV tra il 45 e il 49%. Il trastuzumab può essere riavviato se la FEV rientra a valori pari o superiori al 49%.

Se invece la FEV si riduce <50% ma >44%, il trastuzumab può essere continuato previo avvio di terapia con ACEI. In caso di mancato ripristino della funzionalità cardiaca basale, è necessario l'intervento del cardiologo o se presente del cardio-oncologo.

In base alle comorbidità, può essere preferita la terapia con beta bloccanti rispetto alla terapia con ACE-I.

Per ridurre il rischio di tossicità cumulativa tra antracicline e trastuzumab l'ESMO raccomanda di dilazionare i 2 trattamenti e di utilizzare l'ACE-I come profilassi nei soggetti a rischio di sviluppare tossicità cardiologica.

## **TKI's diretti contro recettore VEGF**

Indicati nel trattamento del carcinoma renale metastatico (RCC) sono il sunitinib ed il pazopanib in prima linea, axitinib, sorafenib e cabozantinib in II linea.

Il cabozantinib, tra i farmaci indicati in II linea metastatica, e che a breve riceverà indicazione all'utilizzo in I linea, non presenta tra gli effetti collaterali comuni l'insufficienza cardiaca congestizia, ma come per tutti gli altri farmaci della stessa classe l'assunzione determina un incremento dei valori di pressione arteriosa.

La prognosi per il RCC metastatico è superiore a 24 mesi nei pazienti a basso rischio ed è di circa 8 mesi nei pazienti ad alto rischio secondo i criteri IMDC (rispettivamente Motzer et al JCO 2006, Choueiri et al JCO 2017).

Non vi sono attualmente indicazioni all'utilizzo di anti-VEGF in fase adiuvante.

### **Scompenso cardiaco:**

Dimensioni del problema: Da una metanalisi condotta da Qi et Al del 2014 che analizzava 36 trials clinici ed includeva 10.553 pazienti e emerso che di VEGFR-TKIs incrementa significativamente il rischio di sviluppo di insufficienza cardiaca: 3.2%, alto grado 1.5%. Patogenesi non del tutto chiara: ipertensione, via inibizione MAP chinasi (sunitinib), inibizione PDGFR (sorafenib, sunitinib).

### **Management:**

Per quanto riguarda la disfunzione ventricolare il trattamento va continuato se il paziente è asintomatico e nel caso di disfunzione lieve ( $FE > 50\%$  e riduzione rispetto al basale  $< 15\%$ ) oppure moderata ( $40\% < FE < 50\%$ ) invece va interrotto se la disfunzione è severa ( $FE < 40\%$ ) e nei pazienti sintomatici.

Nei pazienti che sviluppano disfunzione ventricolare in accordo alle linee guida per lo scompenso cardiaco va intrapresa la terapia con ACE-I/sartani e beta-bloccanti.

Prima: valutazione basale con visita, ECG ed EcoTT. Non ci sono linee guida standardizzate sul timing del monitoraggio nei pazienti trattati con antiVEGFR, **ma è ragionevole eseguire la visita cardiologica e un controllo ecocardiografico ogni 3-6 mesi** se il paziente è asintomatico.

### **TKI's (ESC Guidelines):**

Se il rischio di base è elevato, può essere appropriato un follow-up clinico dopo 2-4 sett dopo inizio di Sorafenib/Sunitinib/Pazopanib.

Successivamente viene suggerito un follow-up periodico ogni 6 mesi di EcoTT.

In qualche studio: ogni 2-3 mesi con troponina-BNP ed EcoTT.

### **ANTI B-RAF ED ANTI-MEK**

Sono utilizzati in associazione nel melanoma metastatico con mutazione di BRAF (presente in circa il 40-50% dei casi); permettono di ottenere sopravvivenze intorno ai 24 mesi in questo setting di malattia (NCCN guidelines Cutaneous Melanoma 2019).

Sono disponibili dati di studi che valutano tale associazione anche in fase adiuvante, stadio III, ma non vi è stata ancora approvazione da parte di EMA per questa indicazione, è verosimile tuttavia che in un prossimo futuro, si possano utilizzare anche in questa fase con sopravvivenze a 3 anni stimate dell'86% (Long et al, NEJM 2017).

Tra i farmaci anti BRAF ricordiamo il Vemurafenib, il capostipite, il Dabrafenib ed infine l'Encorafenib, il più recente.

### Meccanismo di cardiotoxicità mediante teoria del "doppio colpo":

I meccanismi di CTX sono stati osservati sui topi, mentre sull'uomo l'ipertrofia cardiaca e l'apoptosi dei cardiomiociti non si traducono direttamente in una riduzione della frazione di eiezione; questo potrebbe essere dovuto alla "Teoria del doppio colpo", la quale sostiene che il danno diventa clinicamente rilevante se si verifica una sommatoria di eventi cardiotossici. Quindi il trattamento con Anti Braf ed Anti MEK espone i cardiomiociti ad apoptosi ma questo non crea un danno cardiaco sostanziale e clinicamente rilevante.

Se si aggiunge un'altra fonte di insulto – ad esempio l'ipertensione, tra l'altro causata essa stessa dagli anti braf e anti mek, oppure il trattamento con altri farmaci cardiotossici: allora il danno subclinico già esistente può tradursi in una riduzione della frazione di eiezione.

Studi COMBI--> più cardiotossica la combinazione dabrafenib-trametinib vs dabrafenib da solo (*non indicato in monoterapia perché meno efficace, in genere si parte con associazione e se si riscontra tossicità eccessiva si sospende inibitore di MEK a discapito di efficacia*).