EISSN 2704-9957

CARDIOLOGIA AMBULATORIALE

2023/2

LA RIVISTA DELLE
ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

Outpatient Cardiology

G. Giappichelli
Rivista trimestrale - 2/2023

CARDIOLOGIA AMBULATORIALE

Outpatient Cardiology

2/2023

LA RIVISTA DELLE ASSOCIAZIONI REGIONALI CARDIOLOGI AMBULATORIALI

Vol. 31, n. 2, giugno 2023

Direttori scientifici
Editors in chief
Ettore Antoncecchi, Enrico Orsini

Past editors
Vittorio Fabbrocini, Sandro Fontana

Comitato scientifico
Scientific board

Alfio Bianchi	(Milano)	Alfredo Marchese	(Bari)
Natale Brunetti	(Foggia)	Mario Marzilli	(Pisa)
Tonino Bullitta	(Sassari)	Aldo Milano	(Bari)
Vincenzo Carbone	(Napoli)	Igor Monducci	(Reggio Emilia)
Alberico Catapano	(Milano)	Alessio Montereggi	(Firenze)
Salvatore Cocuzza	(Caltanisetta)	Stefano Nistri	(Altavilla Vicentina)
Franco Cosmi	(Perugia)	Ugo Oliviero	(Napoli)
Achille Dato	(Catania)	Andrea Passantino	(Cassano Murge)
Matteo Di Biase	(Foggia)	Roberto Riccamboni	(Trento)
Angiolo Gadducci	(Pisa)	Ketty Savino	(Perugia)
Giovanni Gazale	(Sassari)	Valentina Trimarco	(Napoli)
Annamaria Gori	(Firenze)	Michele Vacca	(Cambridge, UK)
Massimo Grimaldi	(Acquaviva)	Ugo Vairo	(Bari)
Massimo Iacoviello	(Bari)	Massimo Volpe	(Roma)
Luigi Mansi	(Napoli)	Alfonso Zito	(Palermo)

DIRETTORE RESPONSABILE
Giovanni Battista Zito

© Copyright 2023 - Cardiologia Ambulatoriale
Trimestrale – reg. Tribunale di Napoli, 22 dicembre 1992, n. 4342

G. Giappichelli Editore - 10124 Torino
via Po, 21 - Tel. 011-81.53.111
Iscrizione al R.O.C. n. 25223
Per consultare la Rivista on line in open access: https://www.cardiologiaambulatoriale.eu
Per abbonamenti cartacei rivolgersi a: ufficioabbonamenti@giappichelli.it

EISSN 2704-9957 ISSN 1971-6818
DOI 10.17473/1971-6818-2023-2

A ssociazioni
R egionali
C ardiologi
A mbulatoriali

http://www.arcacardio.eu

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Francesco Iachini Bellisarii

Basilicata
Antonio Lopizzo

Calabria
Giuseppe Putortì

Campania
Franco Guarnaccia

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Angelo D'Urso

Liguria
Laura Casalino

Lombardia
Antonio Maggi

Marche
Vincenzo Capasso

Molise
Giuseppe D'Ascenzo

Piemonte
Elena Coletti Moia

Puglia
Angelo Aloisio

Sardegna
Enrico Cuozzo

Sicilia
Sergio Licata

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Mauro Larcher

Umbria
Emilia Chiuini

Veneto
Stefano Nistri

Pubblicato nel mese di giugno 2023

CARDIOLOGIA AMBULATORIALE

2/2023

Outpatient Cardiology

LA RIVISTA DELLE ASSOCIAZIONI REGIONALI CARDIOLOGI AMBULATORIALI

SOMMARIO

Cardio-oncologia Pisa 2023

91 Introduzione (*M.G. Delle Donne, R. De Caterina*)

93 Il paziente oncologico e i meccanismi di cardiotossicità (*G. Bianchini, A. Fontana, G. Masi*)

105 Il paziente oncologico anziano: tra multimorbilità e fragilità (*L. Galli, A. Salfi*)

115 Cardiotossicità da chemioterapici: parametri ecocardiografici e ruolo dei biomarcatori (*M.G. Delle Donne, A. Iannielli, R. De Caterina*)

123 Farmaci antineoplastici e tossicità cardiovascolare (*S. Barachini, S. Ghelardoni, R. Madonna*)

139 Farmaci antitumorali e tromboembolismo venoso (*R. Pancani, A. Pagano, M. Lomi, E. Casto, S. Cappelli, A. Celi*)

149 Fibrillazione atriale e neoplasie: scelta dell'anticoagulante (*P.F. Capozza, R. De Caterina*)

159 Management of anticoagulation and of hemorrhagic complications in patients with malignancies (*R. De Caterina, M.G. Delle Donne, N. van Es*)

Focus-on:
INOCA (*Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*) MINOCA (*Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*)

169 Cardiopatia ischemica senza aterosclerosi coronarica ostruttiva. Ci dobbiamo stupire? Riflessioni su INOCA (*Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*) e MINOCA (*Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*) (*E. Orsini*)

181 INOCA (*Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*) e MINOCA (*Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*). Il ruolo della risonanza magnetica cardiaca (*G. Vinco*)

189 Focus su INOCA e MINOCA: il ruolo della TAC cardiaca (*A. Baggiano*)

NORME PER GLI AUTORI

A tutela della trasparenza, la rivista Cardiologia Ambulatoriale rende pubblica la propria politica editoriale nelle seguenti istruzioni per gli autori che costituiscono una guida utile alla preparazione dei manoscritti che si vogliano sottoporre alla pubblicazione.
Cardiologia Ambulatoriale, rivista ufficiale delle Associazioni Regionale Cardiologi Ambulatoriali (A.R.C.A.), pubblica in lingua italiana e inglese editoriali, rassegne, articoli originali, studi di ricerca clinica ed epidemiologica, casistiche cliniche e temi di politica sanitaria, su tutti gli aspetti della medicina cardiovascolare.

1. Invio dei manoscritti
I manoscritti vanno indirizzati via e-mail a: actis@giappichelli.it
Il manoscritto deve essere inviato in forma elettronica, utilizzando uno dei seguenti programmi:
Word per Windows, Word per Macintosh e in carattere Times New Roman 12.
Il file deve avere una doppia spaziatura per facilitare la stampa da sottoporre alla revisione e al lavoro redazionale. Gli Autori devono numerare tutte le pagine del manoscritto in forma consecutiva, iniziando dalla pagina che contiene il titolo, per facilitare il processo editoriale.
Gli Autori devono indicare nella lettera di accompagnamento (si veda successivamente) quale categoria di articolo intendono sottomettere.

2. Categorie degli articoli
- Editoriali (solo su invito dell'editor)
- Rassegne
- Articoli originali
- Ricerca clinica ed epidemiologica
- Casi clinici
- Collaborazioni Politica sanitaria
- Aspetti medico-legali
- Focus-on
- Valutazione di trial clinici
- Recensioni
- Comunicazioni brevi
- Lettere al Direttore
- Corsi e Congressi
- Notizie dalla Società
- Aggiornamenti di cardiologia clinica
- I grandi Medici
- Errata Corrige

Oltre a queste categorie di articoli, Cardiologia Ambulatoriale pubblica, su invito, rubriche tematiche quali: Elettrocardiografia, Ecocardiografia, Scompenso, Metabolismo e rischio cardiovascolare, Cardiologia forense.

3. Etica della ricerca e consenso del paziente
Cardiologia Ambulatoriale aderisce alle norme internazionali ICMJE (Recommentations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals) per la protezione ed il rispetto dei partecipanti alla ricerca. La ricerca medica coinvolgente soggetti umani deve essere condotta in accordo ai principi contenuti nella World Medical Association Declaration of Helsinki. Tutti gli articoli che riportano studi su animali o soggetti umani devono contenere nella sezione Metodi una dichiarazione che il Comitato Etico o il Comitato Istituzionale di Revisione ha esaminato e approvato la sperimentazione. Deve essere allegato e specificato il nome del Comitato Etico o del Comitato Istituzionale di Revisione, l'istituzione di appartenenza ed il numero di approvazione. Gli autori devono inoltre dichiarare se i partecipanti hanno fornito un consenso informato, scritto o verbale.

4. Politica Editoriale
Cardiologia Ambulatoriale aderisce alle norme internazionali ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) per l'identificazione della paternità intellettuale di ogni articolo pubblicato. L'authorship (paternità intellettuale di un lavoro) si basa su tre condizioni che vanno tutte soddisfatte: 1) contributi sostanziali all'ideazione e al disegno dello studio, all'acquisizione dei dati, o alla loro analisi e interpretazione; 2) stesura dell'articolo o sua revisione critica per quanto riguarda il contenuto intellettuale fondamentale; 3) approvazione finale della versione da pubblicare.
La contributorship identifica invece coloro che hanno semplicemente contribuito al lavoro ma non sono in possesso dei requisiti 1, 2 e 3 che identificano la authorship (ad esempio chi ha eseguito i test, le visite, gli esami dei casi che compongono la casistica di un lavoro sperimentale).
La guarantorship identifica chi si dichiara garante dei contenuti dell'articolo.
Tutti i collaboratori che non rispondono ai criteri di authorship possono essere inclusi nella sezione Ringraziamenti. Esempi di persone che dovrebbero essere ringraziate includono chi ha fornito supporto essenzialmente tecnico o il responsabile di un dipartimento che ha dato un contributo di carattere generale.

5. Organizzazione del Manoscritto
Il manoscritto da sottomettere per la pubblicazione va organizzato nella forma seguente:
1: pagina del titolo;
2: pagina dei riassunti;
3: testo;
4: ringraziamenti;
5: bibliografia;
6: didascalia delle figure;
7: tabelle e figure.

Ognuna delle 7 sezioni deve iniziare in una pagina nuova del manoscritto.

6. Pagina del titolo
La pagina del titolo deve contenere le seguenti informazioni:
1. Titolo dell'articolo in lingua Italiana ed Inglese. Si invitano gli Autori ad elaborare titoli concisi ma esaurienti e quindi contenenti le informazioni rilevanti per la descrizione dei contenuti del lavoro. Gli Autori dovrebbero includere all'interno del titolo tutte le informazioni che rendano pertinente e specifico il recupero elettronico dell'articolo.
2. Nome e cognome degli Autori e titoli accademici e scientifici. La rivista pubblica per ogni autore la sigla del titolo accademico/scientifico (ad esempio: MD, PhD, FESC, FACC FAHA …).
3. Per ogni autore va indicato il nome della istituzione di appartenenza.
4. Contatti dell'"autore corrispondente". Ovvero: nome, indirizzo civico, numeri di telefono e i fax, indirizzo di posta elettronica dell'autore che viene designato come responsabile della corrispondenza. L'autore corrispondente deve rilasciare la liberatoria per la pubblicazione del suo indirizzo di posta elettronica.
5. Un titolo breve da utilizzare nell'intestazione di tutte le pagine a

sinistra in alto (cd. testatina) non superiore a 46 caratteri (lettere e spazi inclusi).
6. Conteggio delle parole, separatamente per gli abstract e per il testo.
7. Numero delle figure e delle tabelle per facilitare il controllo sull'effettivo inserimento di tutte le immagini e tabelle prodotte.
8. Indicazione di un'eventuale fonte/i di sostegno di qualunque natura (nella forma di contratti, attrezzature, farmaci, oppure tutti questi elementi insieme).
9. Notifica di eventuali conflitti di interesse oppure dichiarazione di assenza di conflitti di interesse. Affinché l'informazione su potenziali conflitti di interesse non passi inosservata essa deve essere inclusa in una pagina separata appositamente dedicata a tale tipo di informazione.

7. Pagina dei riassunti

La pagina dei riassunti deve contenere, in questo ordine:
Riassunto in italiano (non richiesto per gli articoli in lingua inglese e per gli editoriali).
1. Da 3 a 5 parole chiave in italiano (non richieste per gli articoli in lingua inglese e per gli editoriali).
2. Abstract in inglese (non richiesto per gli editoriali).
3. Da 3 a 5 key words in inglese (non richieste per gli editoriali).

I riassunti devono fornire al lettore il contesto o la base dello studio e indicarne gli scopi, le procedure di base, le scoperte maggiormente rilevanti (fornendo la grandezza specifica degli effetti e la loro significatività statistica, se possibile), e le conclusioni principali. Deve inoltre enfatizzare aspetti nuovi e rilevanti dello studio o eventuali osservazioni.
Per gli articoli originali e di ricerca clinica ed epidemiologica, i riassunti devono essere organizzati nelle seguenti sezioni:
1. Introduzione (Background).
2. Scopo (Aims).
3. Metodi e risultati (Methods and results).
4. Conclusioni (Conclusions).

8. Testo

Il testo degli articoli originali e di ricerca clinica ed epidemiologica deve essere organizzato nelle seguenti sezioni:
1. Introduzione (Background).
2. Metodi (Methods).
3. Risultati (Results).
4. Discussione (Discussion).
5. Conclusioni (Conclusions) (facoltative).

9. Bibliografia

La bibliografia deve essere compilata in stile Vancouver (cioè "author-number system").
Le voci bibliografiche vanno numerate progressivamente in numeri Arabi secondo l'ordine di citazione. I numeri di riferimento vanno inseriti nel testo in apice. Ciascuna voce bibliografica deve comprendere i cognomi e le iniziali dei nomi degli Autori.

Riviste

Devono essere citati tutti gli autori se in numero di 6 o meno. Citare solo i primi 3 autori, seguito da et al. se in numero superiore a 6. Le riviste devono essere citate con le abbreviazioni utilizzate in Medline. Per le riviste non citate in Medline deve essere utilizzato il nome per esteso della rivista.
Ogni citazione bibliografica deve comprendere, nell'ordine: a) i nomi degli Autori seguiti dal punto (.) b) titolo dell'articolo citato, seguito dal punto (.), il nome del giornale e l'anno di pubblicazione, seguiti da punto e virgola (;) c) il numero del volume seguito da i due punti (:) d) le pagine iniziale e finale (per esteso). Per gli Abstract, il termine "abstr" racchiuso fra parentesi va posposto al numero delle pagine.
Le comunicazioni personali, i manoscritti in preparazione e altri dati non pubblicati non devono essere citati nella bibliografia ma menzionati solo nel testo.
Esempio:
Friedberg DH, Schamroth L. Atrial Parasystole. Br Heart J. 1970; 32: 172-180.

Libri o capitoli di libri

Per i libri vanno riportati l'Autore/i, il titolo, la città della Casa Editrice, la Casa Editrice, l'anno di pubblicazione del libro e le pagine iniziale e finale della parte citata.
Esempio:
Schamroth L. *I disordini del ritmo cardiaco*. Roma: Marrapese, 1981: 59-67.
Per i capitoli di libri vanno riportati: Autori, titolo del capitolo, Editor(s) seguiti dalla dizione "ed" o "eds" (in parentesi), titolo del libro, città della Casa Editrice, Casa Editrice, anno di pubblicazione del libro, pagine iniziale e finale.
Esempio:
Waldo AL, Carlson MD, Henthorn RW. *Atrial flutter: transient entrainment and related phenomena*. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology from cell to bedside*. Philadelphia:
WB Saunders, 1990: 530-537.

10. Figure

Cardiologia Ambulatoriale pubblica solo figure in bianco e nero. Se vengono sottomesse figure a colori, queste saranno pubblicate in bianco-nero. Gli Autori devono dunque prestare particolare attenzione alla perdita di potere esplicativo delle figure nel passagio dal colore al bianco-nero.
Le illustrazioni devono essere richiamate nel testo e numerate con numeri arabi secondo l'ordine di citazione nel testo. Ogni figura deve essere accompagnata da un didascalia esplicativa.
È indispensabile che vengano fornite separatamente dal testo (non inserite in un file di Word) e che siano ad alta risoluzione in formato JPG (minimo 300 dpi), oppure TIFF o EPS (minimo 600 dpi). Per le *flow-chart* è possibile utilizzare un file *Power Point* (con un'ottima qualità grafica). Se una figura è stata già in precedenza pubblicata, citare la fonte originale e allegare l'Autorizzazione scritta alla sua riproduzione ottenuta dal possessore del copyright. L'Autorizzazione dell'autore o della casa editrice non è necessaria nel caso in cui i documenti siano di dominio pubblico.

Didascalia delle figure

Le legende delle illustrazioni devono essere scritte con doppia spaziatura su una pagina separata, con numeri arabi corrispondenti alle illustrazioni. Se nella figura sono utilizzate abbreviazioni, simboli, numeri o lettere per individuare parti dell'illustrazione, segnalare in ordine alfabetico e descrivere ognuna di esse nella legenda.

11. Tabelle

Digitare e stampare ogni tabella con una doppia spaziatura su un foglio separato. Numerare le tabelle con numeri arabi in modo consecutivo seguendo l'ordine della prima citazione nel testo e associare a ognuna di esse (dopo il numero) un breve titolo. Non usare all'interno della tabella linee orizzontali o verticali. Dare ad ogni colonna un'intestazione breve o abbreviata. Gli Autori dovrebbero inserire materiale esplicativo nello spazio delle note, non nell'intestazione. Se si utilizzano dati contenuti in un'altra pubblicazione o provenienti da fonte non pubblicata, ottenere l'Autorizzazione e citare la fonte in modo completo.
Le abbreviazioni e i simboli utilizzati nella tabella devono essere richiamati in ordine alfabetico e spiegati in una breve nota dopo la tabella.

12. Abbreviazioni e simboli

Evitare l'uso di abbreviazioni nel titolo del manoscritto e nei riassunti. La prima volta che si utilizza un'abbreviazione, indicare la parola per esteso e la sua abbreviazione fra parentesi a meno che l'abbreviazione non sia un'unità di misura standard.

13. Lettera di accompagnamento degli autori

Ai manoscritti deve essere allegata una lettera di accompagnamento, che dovrebbe includere le seguenti informazioni:

- Gli scopi ed i risultati sintetici del lavoro.
- Una dichiarazione all'editor circa i precedenti lavori già pubblicati sulla stessa materia e gli aspetti innovativi del lavoro attuale sottomesso per la pubblicazione. I lavori precedenti dovrebbero essere specificamente citati nella bibliografia del nuovo lavoro.
- Una dichiarazione che segnali la presenza di relazioni finanziarie o di altro tipo che possano configurarsi come conflitto di interesse, se tale informazione non sia stata inclusa nel manoscritto.
- Una dichiarazione che attesti che tutti gli Autori abbiano letto e approvato l'articolo, che siano stati rispettati tutti i requisiti sull'authorship già indicati in precedenza in questo documento, e che ogni singolo autore ritenga che il manoscritto rappresenti un lavoro onesto nel caso che tale informazione non sia stata fornita in altra forma.
- Il nome, l'indirizzo e il numero di telefono dell'autore corrispondente – che è responsabile di comunicare agli altri Autori lo stato delle revisioni e l'approvazione finale delle bozze di stampa – nel caso che queste informazioni non siano state incluse nel manoscritto stesso.
- La dichiarazione, firmata dal primo Autore, che il lavoro non è stato pubblicato né è oggetto di esame per la pubblicazione su altra rivista.

La lettera di accompagnamento deve contenere una dichiarazione di rinuncia ai diritti di autore a favore dell'Editore e una dichiarazione che il contenuto dell'articolo o parte di esso che si sta sottoponendo per la pubblicazione non sia coperto da copyright a favore di altri soggetti terzi. In caso di sottomissione di materiale protetto da copyright, l'autore corrispondente deve allegare l'Autorizzazione alla pubblicazione del detentore dei diritti di autore.

14. Peer-review

La peer-review è la revisione critica di tutti i manoscritti sottoposti per la pubblicazione alla Rivista *Cardiologia Ambulatoriale*, effettuata da esperti che non fanno parte dello staff editoriale.

La lista di esperti cui viene affidato il processo di revisione dei contributi viene periodicamente pubblicata ed aggiornata alla fine dell'anno sull'ultimo numero della Rivista.

15. Conflitti di interesse

Il conflitto di interesse si configura quando un autore (o l'istituzione di appartenenza), un revisore o un editor hanno relazioni finanziarie o personali che influenzano (o confondono) in modo inappropriato le loro azioni (tali relazioni sono note anche come doppi impegni, interessi divergenti o responsabilità divergenti). Le relazioni finanziarie (come un rapporto d'impiego, una consulenza, una partecipazione azionaria, un onorario, un parere retribuito di un esperto) sono i conflitti di interesse più facilmente identificabili. Tuttavia, i conflitti di interesse si possono verificare anche per altre ragioni, come, ad esempio, rapporti personali, competitività accademica e passione intellettuale.

Quando gli Autori presentano un manoscritto, sia che si tratti di un articolo o di una lettera, devono rendere nota qualsiasi relazione finanziaria o personale che potrebbe influenzare il loro lavoro. Per evitare ambiguità, gli Autori devono dichiarare esplicitamente se esistono o meno potenziali conflitti di interesse. Gli Autori dovrebbero farlo in una pagina di notifica di conflitto di interesse inclusa nel manoscritto, posta subito dopo la pagina contenente il titolo del manoscritto stesso e, se necessario, fornire ulteriori informazioni nella lettera di accompagnamento del manoscritto. Gli Autori possono indicare agli editor i nominativi delle persone che non ritengono idonee come revisori del proprio manoscritto perché potrebbero avere potenziali conflitti di interesse, di solito per motivi professionali. Quando possibile, gli Autori dovrebbero spiegare o motivare le loro preoccupazioni; tale informazione è importante per gli editor per decidere se rispettare o meno la richiesta degli Autori. Va nello stesso modo chiesto ai revisori di dichiarare esplicitamente se esiste o meno un conflitto di interesse. Gli editor che prendono le decisioni finali circa l'accettazione del manoscritto non devono avere alcun coinvolgimento di tipo personale, professionale o finanziario in nessuna delle questioni che sono tenuti a giudicare.

16. Correzioni, ritrattazioni ed "espressioni di preoccupazione"

Nel caso in cui in articoli già pubblicati si riscontrino degli errori, la relativa segnalazione/errata corrige apparirà in un numero successivo della Rivista, su una pagina numerata e la relativa pagina dedicata alle correzioni verrà elencata nell'Indice dei contenuti. Nel caso in cui sia stato pubblicato un lavoro di dubbia trasparenza o originalità, o se emergessero dubbi sostanziali riguardo all'onestà o integrità di un lavoro, presentato o pubblicato, gli editors dovranno procedere ad una espressione di preoccupazione (*expression of concern*) relativa agli aspetti della conduzione o integrità del lavoro.

17. Copyright

La Rivista *Cardiologia Ambulatoriale* chiede agli Autori di inserire nella lettera di accompagnamento una espressa rinuncia del copyright (diritto d'autore) a favore dell'Editore nonché l'autocertificazione che tutto il contenuto dell'articolo che si sta sottoponendo per la pubblicazione non sia coperto da copyright a favore di altri soggetti terzi, con la specifica e personale assunzione di responsabilità concernente eventuale pubblicazione di materiale coperto da copyright e contemporanea esclusione di responsabilità dell'Editore.

18. Sovrapposizione di pubblicazioni (pubblicazioni ridondanti/doppie)

Cardiologia Ambulatoriale non considera per la pubblicazione manoscritti che siano stati contemporaneamente presi in considerazione da altre riviste.

Ciò non preclude che possa essere preso in considerazione un lavoro completo che segua la pubblicazione di quello preliminare (come per esempio un abstract esposto in un meeting professionale) né che si possa prendere in considerazione un contributo presentato a un meeting scientifico ma non pubblicato per intero o considerato per la pubblicazione nel formato degli atti o simile.

Gli Autori, quando sottopongono per la pubblicazione un contributo, devono sempre informare gli Editori, nella lettera di accompagnamento, di tutte le situazioni di cui al precedente capoverso poiché tali situazioni potrebbero determinare una pubblicazione ridondante o doppia.

L'autore deve avvertire gli Editori se il manoscritto contiene argomenti su cui l'autore ha già pubblicato un precedente rapporto o ha presentato un rapporto correlato a un'altra pubblicazione.

Un qualsiasi eventuale rapporto del genere va infatti riportato e citato come riferimento bibliografico nel nuovo documento.

Copia di tale materiale deve essere allegata al manoscritto sottoposto per facilitare l'editor a decidere come trattare la questione.

I manoscritti vanno indirizzati a:

G. Giappichelli Editore s.r.l.
Via Po, 21
10124 Torino
Tel. 011.81.53.542
E-mail: actis@giappichelli.it

CARDIO-ONCOLOGIA PISA 2023

Introduzione

Introduction

Maria Grazia Delle Donne [1]***; Raffaele De Caterina*** [1, 2]

[1] *Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana*
[2] *Cattedra di Cardiologia, Università di Pisa*

INTRODUZIONE

Il trattamento medico delle neoplasie prevede l'utilizzo di varie classi di farmaci oncologici in base alla tipologia del tumore. Questi trattamenti hanno permesso di curare o migliorare il quadro oncologico; tuttavia, sono associati a effetti avversi a livello di diversi distretti, e tra questi sta assumendo sempre più rilevanza la tossicità cardiovascolare.

La tossicità cardiovascolare da chemioterapici può manifestarsi con presentazioni cliniche multiple e proteiformi, tra cui: aritmie, miocarditi e miocardiopatie con conseguente disfunzione ventricolare sinistra e insufficienza cardiaca, accelerazione dell'aterosclerosi coronarica con ischemia miocardica e sindromi coronariche acute, versamenti pericardici e pericarditi, ipertensione arteriosa. È oggi chiaro che la diagnosi precoce di tali condizioni, prima che possano comparire segni e sintomi clinici, è fondamentale per evitare la progressione e la cronicizzazione del quadro patologico, per impedire che il danno determinato risulti irreversibile e per trattare la condizione cardiologica in maniera adeguata, evitando, quando possibile, di sospendere le terapie oncologiche.

Le tecniche di imaging cardiaco sono al primo posto tra le metodiche per la rilevazione della cardiotossicità da chemioterapici, e ampiamente utilizzate nei pazienti da sottoporre o sottoposti a tali terapie. Tuttavia, i parametri più comunemente usati, come la frazione di eiezione ventricolare sinistra, sono marcatori tardivi, e quando compromessi denotano un danno miocardico già in fase discretamente avanzata. Per una diagnosi precoce è importante la conoscenza e l'implementazione di analisi più raffinate, emerse di recente. Per la diagnosi precoce di cardiotossicità da chemioterapici e il monitoraggio della terapia sono inoltre utili sia biomarcatori già noti, come la troponina e i peptidi natriuretici, o emergenti, che vanno conosciuti, ancora indagati, e poi valorizzati. La valutazione dello stato funzionale riveste particolare importanza nel paziente anziano, allo scopo di garantire il migliore approccio diagnostico terapeutico e limitare il più possibile i danni derivanti da terapie eccessivamente invasive.

Infine, il cancro si associa a un'aumentata incidenza di eventi tromboembolici e di fibrillazione atriale, con importanti ripercussioni di ordine prognostico e gestionale che rendono necessaria l'implementazione di strategie terapeutiche ottimali. La gestione di tali terapie nel paziente oncologico per la prevenzione dell'ictus e degli eventi embolici sistemici costituisce una sfida tutta particolare, dal momento che i tumori possono comportare un aumentato rischio sia di trombosi che di emorragia e una risposta non sempre prevedibile alla terapia anticoagulante per le molteplici interazioni farmacologiche possibili. La presenza di patologie oncologiche maligne è stata un importante fattore di esclusione dai principali trial randomizzati che hanno confrontato vari anticoagulanti, e solo recentemente si sono resi disponibili dati di confronto degli anticoagulanti orali diretti con eparine a basso peso mo-

DOI 10.17473/1971-6818-2023-2-1

ISSN 1971-6818 EISSN 2704-9957

lecolare o con warfarin, rispettivamente nel tromboembolismo venoso e nella fibrillazione atriale, in pazienti oncologici.

Questo numero di Cardiologia Ambulatoriale *Outpatient Cardiology* raccoglie i contributi multidisciplinari dei relatori che hanno partecipato al meeting "HOT TOPICS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE XIV – CARDIO-ONCOLOGIA 2023", tenutosi a Pisa il 7 marzo 2023, e da noi coordinato. Riteniamo questa raccolta di contributi, sotto forma di brevi rassegne, particolarmente utile per cardiologi, oncologi, radioterapisti, e internisti che si cimentano giornalmente con le terapie dei pazienti oncologici.

IL PAZIENTE ONCOLOGICO E I MECCANISMI DI CARDIOTOSSICITÀ

THE CANCER PATIENT AND THE MECHANISMS OF CARDIOTOXICITY

Giulia Bianchini, MD; Andrea Fontana, MD, PhD; Gianluca Masi, MD, PhD

Oncologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana – AOUP, Pisa

ABSTRACT

Nel corso degli anni si è assistito progressivamente ad un notevole miglioramento della prognosi dei pazienti oncologici con un conseguente aumento della sopravvivenza media e della prevalenza. Il crescente numero di pazienti oncologici trattati e il conseguente invecchiamento della popolazione hanno posto la necessità di una gestione sempre più completa e complessa dei soggetti nei quali molte volte co-esistono fattori di rischio cardiovascolari e comorbidità cardiologiche che predispongono allo sviluppo di fenomeni di cardiotossicità. Proprio per questo motivo, un ruolo chiave viene svolto dalla gestione multidisciplinare del paziente oncologico con team di Oncologi e Cardiologi esperti.

Per un lungo periodo il termine cardiotossicità comprendeva esclusivamente l'insorgenza di scompenso cardiaco a breve e/o lungo termine. Ad oggi invece il concetto si è ampliato e può essere utilizzato per racchiudere tutti quegli eventi avversi cardiovascolari correlati all'utilizzo dei trattamenti oncologici tra i quali la disfunzione cardiaca o l'insufficienza cardiaca, le miocarditi, le aritmie e il prolungamento del QTc, la tossicità vascolare con episodi di malattia tromboembolica e l'ipertensione arteriosa.

I meccanismi alla base dei fenomeni di cardiotossicità sono diversi ed è possibile dividerli in meccanismi di cardiotossicità di tipo 1, caratterizzati da un danno diretto al cardiomiocita, i meccanismi di Cardiotossicità di tipo 2, caratterizzati da un danno indiretto al cardiomiocita, e la Cardiotossicità di tipo 3 che determina l'insorgenza di miocarditi. Inoltre diversi trattamenti oncologici, sulla base anche di meccanismi di drug-drug interaction, possono determinare l'insorgenza di aritmie quali la fibrillazione atriale, la tachicardia ventricolare e sovra-ventricolare, la bradicardia e l'allungamento del QTc.

Parole chiave: Cardiotossicità, Oncologia, Fattori di rischio.

During years there has been a significant progressive improvement in the prognosis of cancer patients with a consequent increase in average survival and prevalence. The growing number of treated cancer patients and the consequent aging of the population have created the need for an increasingly complete and complex management of subjects in whom cardiovascular risk factors and cardiological comorbidities often co-exist predisposing the development of cardiotoxic phenomena. Precisely for this reason, a key role is played by the multidisciplinary management of the oncological patient with a team of expert Oncologists and Cardiologists.

For a long time, the term cardiotoxicity only included the occurrence of short and/or long-term heart failure. To date, however, the concept has expanded and can be used to encompass all those adverse cardiovascular events related to the use of oncological treatments, including cardiac dysfunction or heart failure, myocarditis, arrhythmias and QTc prolongation, vascular toxicity with episodes of thromboembolic disease and arterial hypertension.

The underlying mechanisms of cardiotoxicity phenomena are different and it is possible to divide them into: type 1 cardiotoxicity mechanisms, characterized by direct damage to the cardiomyocyte; type 2 cardiotoxicity mechanisms, characterized by indirect damage to the cardiomyocyte; type 3 cardiotoxicity which determines the onset of myocarditis. Furthermore, various oncological treatments, also on the basis of drug-drug interaction mechanisms can determine the onset of arrhythmias such as atrial fibrillation, ventricular and supra-ventricular tachycardia, bradycardia and lengthening of the QTc.

Key words: *Cardiotoxicity, Oncology, Risk factors.*

INTRODUZIONE

Nel corso degli anni si è assistito progressivamente ad un notevole miglioramento della prognosi dei pazienti oncologici con un conseguente aumento della sopravvivenza media. Diversi rapporti epidemiologici hanno infatti evidenziato come la probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, dal 1990 al 2007, sia aumentata del 14% circa negli uomini e del 9% circa nelle donne [1]. Ad oggi in Italia la sopravvivenza media si attesta al 54% per gli uomini e al 63% per le donne [2] e varia, ovviamente, a seconda del tipo di neoplasia diagnosticata.

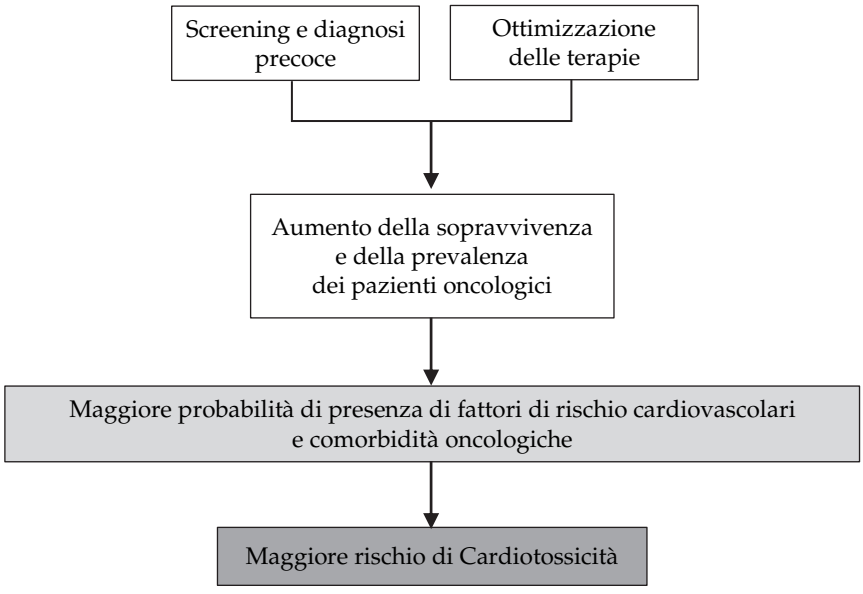
Tutto ciò ha comportato anche un netto aumento della prevalenza dei pazienti oncologici. Se infatti nel 2006 le persone con una qualsiasi diagnosi di tumore erano circa 2 milioni e mezzo, nel 2020 si è passati a circa 3,6 milioni pari al 5,7% della popolazione italiana [3].

Ciò è attribuibile in parte all'introduzione e alla crescente adesione ai programmi di screening nazionale (mammografia, sangue occulto nelle feci, pap test, ecc.), i quali hanno permesso di aumentare la diagnosi precoce delle patologie oncologiche, ed in parte ad un'ottimizzazione dei trattamenti con l'introduzione delle terapie target, l'impiego di trattamenti chemioterapici personalizzati, l'utilizzo dell'ormonoterapia e dell'immunoterapia [4].

Basti pensare che nel 2008 l'OS di pazienti con diagnosi di carcinoma mammario HER 2 positivo era di 39.1 mesi e che dal 2014 ad oggi, con l'impiego dei nuovi trattamenti anti HER2, risulta non misurabile [5].

Se da un lato però l'ottimizzazione dei trattamenti ha permesso di aumentare l'aspettativa di vita dei pazienti oncologici, dall'altro l'impiego di vecchie e nuove terapie si correla spesso all'insorgenza di effetti avversi a breve e lungo termine tra cui gli eventi avversi cardiologici cardiovascolari (CV) (**Figura 1**).

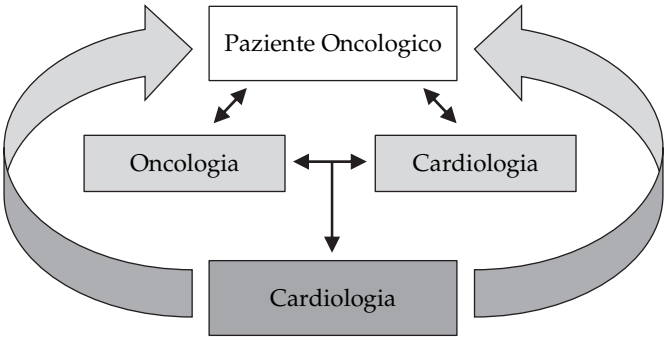
Figura 1
Rischio di cardiotossicità.



LA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO

Il crescente numero di pazienti oncologici trattati, siano essi guariti che lungo-sopravviventi, e il conseguente invecchiamento della popolazione hanno posto la necessità di una gestione sempre più completa e complessa dei soggetti nei quali molte volte coesistono comorbidità cardiologiche che predispongono allo sviluppo di fenomeni di cardiotossicità. Proprio per questo motivo, un ruolo chiave viene svolto dalla gestione multidisciplinare del paziente oncologico, con team di Oncologi e Cardiologi esperti che collaborino al fine di fornire il trattamento ottimale in ogni situazione e di evitare la possibilità che lo sviluppo di seconde patologie correlate alle terapie oncologiche porti ad una riduzione dell'aspettativa di vita, delle opportunità terapeutiche per il paziente e all'esclusione da ulteriori trattamenti oncologici potenzialmente salvavita (**Figura 2**).

Figura 2
Team cardio-oncologia.



Il team composto da oncologo e cardio-oncologo, dunque, si trova a dover costantemente valutare il rapporto rischi/benefici che rimane spesso a favore dell'utilizzo dei farmaci antitumorali in quanto il loro impatto sulla sopravvivenza supera il prezzo da pagare in termini di eventi avversi cardiovascolari.

Si cerca così di rendere meno frequenti le interruzioni nel trattamento delle neoplasie a causa di eventi CV e facilitare la scelta nelle opzioni di trattamento in relazione al rischio CV personalizzando la terapia, sia oncologica che quella eventualmente cardiologica, e promuovendo un'attenta sorveglianza al fine di aumentare la sopravvivenza a lungo termine [6, 7].

Per questo motivo risulta fondamentale avviare un'assistenza specialistica delle malattie CV nei pazienti oncologici avviando un percorso comune multidisciplinare tra cardiologi e oncologi [26].

FATTORI DI RISCHIO DI CARDIOTOSSICITÀ

I fattori di rischio principali per lo sviluppo di episodi di cardiotossicità sono l'età, la presenza di comorbidità CV e la precedente esposizione a trattamenti oncologici cardiotossici.

Per quanto concerne l'età, i pazienti anziani sono spesso gravati da un alto tasso di comorbidità cardiologiche che predispongono e facilitano l'insorgenza di eventi CV. In più in questa classe di pazienti, frequentemente, co-esistono fattori di rischio CV (quali l'aterosclerosi, l'obesità, l'utilizzo del fumo di sigaretta, la sedentarietà, ecc.) che di base predispongono l'insorgenza di patologie CV. Diversi studi hanno inoltre dimostrato come questi fattori di rischio presentino una maggiore incidenza nei pazienti oncologici rispetto alla popolazione generale in quanto risultano essere fattori predisponenti per lo sviluppo di diverse neoplasie, come nel caso del

tumore del polmone in associazione al fumo di sigaretta.

Se però da una parte l'età rappresenta il primo fattore di rischio per lo sviluppo di eventi avversi CV, dall'altra nei pazienti giovani l'esposizione a trattamenti chemioterapici comporta un rischio circa 20 volte maggiore di sviluppare una malattia cardiovascolare in età adulta rispetto a soggetti sani di pari età [8]. Questo aspetto è in parte correlato all'aumento della sopravvivenza dei pazienti oncologici in quanto i soggetti giovani presentano davanti a sé un maggior lasso di tempo per lo sviluppo potenziale di patologie cardiache. Infatti la probabilità di sviluppare malattie CV nei pazienti sottoposti a terapia oncologica in età infantile è risultata essere direttamente proporzionale al tempo trascorso dal trattamento chemioterapico [9, 10]. Ciò rende la malattia cardiaca la causa di morte più frequente nei pazienti sopravvissuti al cancro in giovane età [9, 11].

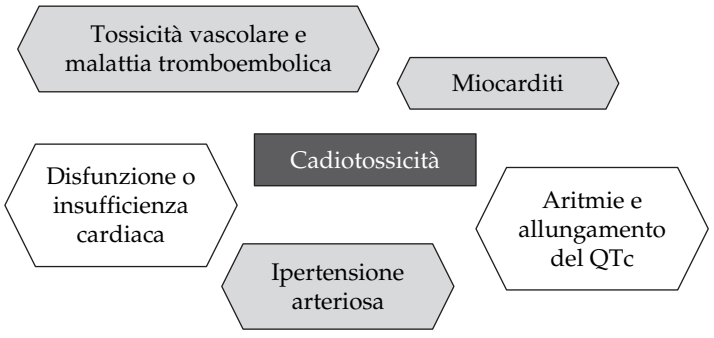
DEFINIZIONE DI CARDIOTOSSICITÀ

Il termine "cardiotossicità" [12, 13] ha subito un'evoluzione nel corso degli anni. Per un lungo periodo comprendeva esclusivamente l'insorgenza di scompenso cardiaco a breve e/o lungo termine. Ad oggi invece il concetto si è ampliato e può essere utilizzato per racchiudere tutti quegli eventi avversi cardiovascolari correlati all'utilizzo dei trattamenti oncologici. Tali eventi avversi rappresentano attualmente, esclusa la causa oncologica, la principale causa di comorbidità e mortalità nei pazienti sottoposti a chemioterapia [12].

Tra gli eventi CV più comuni troviamo (**Figura 3**):

- La disfunzione cardiaca o insufficienza cardiaca definita secondo il Position Paper dell'European Society of Cardiology [13] come:
  - una riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) >10% rispetto ai valori basali, con una riduzione della FEVS al di sotto del valore limite di normalità (50%);
  - una riduzione del Global Longitudinal Strain (GLS) > 15% rispetto al valore basale.
- Le miocarditi, indotte principalmente da meccanismi immuno-mediati.
- Le aritmie e il prolungamento del QTc (> 500ms).
- La tossicità vascolare e la malattia tromboembolica che possono coinvolgere sia il distretto arterioso sia quello venoso.
- L'ipertensione arteriosa, nel 2-20% dei casi anche di grado severo [14], la quale può essere di nuova insorgenza, se appare per la prima volta successivamente alla somministrazione di un trattamento, oppure può riacutizzarsi in pazienti già ipertesi ma stabilizzati da un'adeguata terapia farmacologica [15].

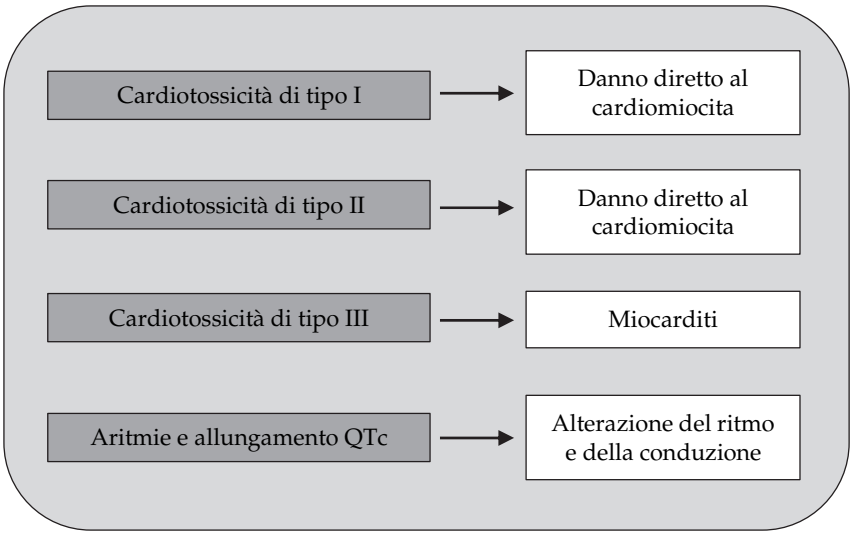
Figura 3
Cardiotossicità da trattamenti oncologici.



MECCANISMI DI CARDIOTOSSICITÀ

I processi fisiopatologici alla base dell'insorgenza degli effetti avversi cardiologici da trattamenti chemioterapici non sono ad oggi completamente chiariti. È però possibile distinguerli in base al meccanismo d'azione che esercitano a livello cardiaco [16] (**Figura 4**).

Figura 4
Tipi di cardiotossicità.



CARDIOTOSSICITÀ DI TIPO 1

La "**Cardiotossicità di tipo 1**" è il prototipo di cardiotossicità, caratterizzata da un danno diretto al cardiomiocita (Primary or cancer therapy related Type I cardiomiopathy) [16]. Tra i trattamenti oncologici che inducono questo genere di tossicità troviamo le Antracicline e il Trastuzumab.

Le antracicline

Nonostante l'evoluzione dei trattamenti oncologici, le antracicline sono tra i farmaci chemioterapici più impiegati. Svolgono un ruolo chiave nel trattamento di diversi tumori solidi, primi tra tutti il tumore della mammella e i sarcomi, e tumori ematologici. La cardiotossicità da antracicline si estrinseca principalmente con un quadro di insufficienza cardiaca la quale risulta essere cinque volte più frequentemente rispetto agli altri regimi chemioterapici [17]. È definita dose-dipendente in quanto la probabilità di andare incontro ad eventi avversi aumenta progressivamente all'aumentare della dose cumulativa totale somministrata.

Per esempio in pazienti senza fattori di rischio al baseline, la probabilità di sviluppare un'insufficienza cardiaca risulta essere < 2% per dosi cumulative di doxorubicina pari a 300 mg/m² per poi aumentare progressivamente al 5% con 400 mg/m², al 26% con 550 mg/m² e fino al 48% con 700 mg/m², che rappresenta la dose massima somministrabile nella pratica clinica. Per tale motivo, ad oggi, si consiglia di non superare la dose complessiva di adriamicina di 400 mg/m². Un miglior profilo di tollerabilità con un minor rischio di scompenso cardiaco si è invece evidenziato nell'utilizzo dell'epirubicina [18] (circa il 3% dei casi per dosaggi di 900-1000 mg/m2). Nei pazienti che presentano invece fattori di rischio di base e/o comorbidità cardiologiche l'insorgenza di cardiomiopatie può avvenire anche con basse dosi di antracicline.

Alla base della cardiotossicità da antracicline vi è un danno diretto sul cardiomiocita il quale è indotto principalmente dal blocco delle Topoisomerasi di tipo II che porta ad un'alterazione del DNA con conseguente apoptosi e morte cellulare sia a livello tumorale che a livello cardiaco con perdita delle miofibrille [19]. Inoltre, sempre a livello del cardiomiocita, inducono la produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) attraverso un processo dipendente dalla presenza di ioni ferro con conseguente perossidazione dei lipidi di membrana e morte cellulare. Oltre ad agire sui cardiomiociti, le antracicline agiscono anche a livello dei fibroblasti, alterando la secrezione di metallo-proteasi e inducendo la produzione di collagene anomalo con conseguente fibrosi cardiaca e progressivo sviluppo di disfunzione sisto-diastolica [20]. A livello delle cellule endoteliali causano un aumento della permeabilità dell'endotelio con conseguente edema endoteliale e infiltrazione delle cellule immunitarie con sviluppo di uno stato infiammatorio e aumento dell'edema. Tutto ciò comporta insufficienza cardiaca e rimodellamento cardiaco.

A seconda della fase nella quale si sviluppa la tossicità da antracicline può essere classificata in:

1. Acuta: insorge durante l'infusione del farmaco o nei primi giorni successivi e massimo entro una settimana dalla somministrazione. Riguarda meno del 5% dei casi ed è per lo più caratterizzata da alterazioni asintomatiche dell'elettrocardiogramma (30%), aritmie reversibili (3%), insufficienza cardiaca acuta e pericarditi.
2. Cronica ad insorgenza precoce: riguarda l'1,6-2,1% dei pazienti e si manifesta entro il primo anno dalla fine della terapia, con un picco d'incidenza entro i primi tre mesi.
3. Cronica ad insorgenza tardiva: per definizione insorge dopo almeno un anno dalla fine della terapia, ma può svilupparsi anche dopo vent'anni in quanto può essere slatentizzato da eventi stressanti successivi, anche a distanza di svariati anni [21].

Tra i fattori di rischio specifici che possono predisporre allo sviluppo di cardiotossicità da antracicline troviamo l'età, < 18 anni o > 65 anni, il sesso femminile, la somministrazione in bolo o dosi cumulative elevate di antracicline, precedenti o concomitanti trattamenti radioterapici a livello della parete cardiaca, l'uso concomitante di ciclofosfamide, trastuzumab o paclitaxel, la presenza d'insufficienza renale e/o fattori di rischio CV, primi tra tutti l'ipertensione arteriosa.

Tra le possibili strategie da adottare per ridurre il rischio di andare incontro ad eventi CV da Antracicline vi è quella di utilizzare le antracicline liposiomali, come il Myocet o il Caelyx, le quali grazie all'incapsulamento liposomiale del farmaco presente a livello molecolare permettono un rilascio prolungato del farmaco stesso, evitando picchi di concentrazione e riducendo il rischio di cardiotossicità [22]. In diversi studi si è infatti evidenziato come le antracicline liposomiali, come il Myocet, presentino un tasso di eventi avversi cardiaci 3 volte inferiore rispetto alle antracicline classiche, quali per esempio la doxorubicina [23, 24].

Il trastuzumab

I recettori Human Epidermal Growth Factor (HER/ErbB) sono una famiglia di proteine di membrana ad attività tirosin-chinasica composta 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 impiegato nel trattamento di diversi tumori che iper-esprimono HER2 primo tra tutti il carcinoma mammario [25] che risulta essere HER2 positivo nel 20% dei casi. Questo farmaco anti-HER2 agisce bloccando il dominio extracellulare IV del recettore stesso il quale risulta espresso anche a livello dei cardiomiociti dove svolge un ruolo fondamentale nella sopravvivenza cellulare. Proprio in relazione a questo meccanismo d'azione i farmaci anti-HER2 possono generare cardiotossicità e dal punto di vista fisiopatologico l'insorgenza è legata all'impossibilità da parte di HER2 di mediare ed attivare i patway che inducono i meccanismi di

difesa atti a limitare il danno cellulare e lo stress ossidativo a livello cardiaco.

Tutto ciò giustifica anche l'effetto cardiotossico sinergico che si sviluppa in caso di somministrazione contemporanea o consecutiva di antracicline e anti-Her2. Le antracicline causano, infatti, un danno diretto a livello cellulare (first hit) il quale non può essere riparato a causa dell'interruzione dei segnali di riparazione cellulare parte del Trastuzumab (second hit) portando ad una maggiore probabilità di andare incontro a cardiotossicità. Basti pensare che nel caso di terapia di associazione tra Trastuzumab e antracicline la probabilità di andare incontro ad insufficienza cardiaca è del 2% mentre la probabilità di avere una riduzione della frazione d'eiezione maggiore del 10% rispetto al basale è del 18%. Queste percentuali scendo al 0,4% e al 3,2% in caso di terapia con Trastuzumab in associazione a farmaci meno cardiotossici quali il Taxolo [16].

Tra i fattori di rischio specifici troviamo la pregressa somministrazione di antracicline a dose cumulativa elevata, l'uso concomitante di antracicline o periodo di washout breve tra antracicline e trastuzumab, l'età avanzata, una frazione di eiezione ridotta alla valutazione basale con l'ecocardiografia, l'uso di terapie anti-ipertensive, un BMI elevato, la razza nera, una storia di malattie cardiovascolari, il diabete mellito e l'insufficienza renale.

Nel caso invece dei nuovi farmaci anti-HER2 coniugati, quali il T-DM1 e il Trastuzuamb-Deruxtecan, si è riscontrato negli studi registrativi una ridotta percentuale di casi di eventi avversi cardiaci rispetto ai classici farmaci anti-HER2 sia a breve che a lungo termine [26]. Si tratta, in entrambi i casi, di anticorpi farmaco-coniugati ossia farmaci contengono un anticorpo monoclonale, il Trastuzumab, legato covalentemente ad una molecola chemioterapica, il Dxd (inibitore della Topoisomerasi I) nel caso del Trastuzumab Deruxtecan e il DM-1 (inibitore dei microtubuli) nel caso del T-DM1. I tassi di cardiotossicità risultano simili nei due farmaci (inferiori < 1%) e ciò potrebbe essere correlato al loro meccanismo d'azione che favorisce l'azione a livello tumorale e ne limita l'attività a livello cardiaco [26].

CARDIOTOSSICITÀ DI TIPO 2

La "Cardiotossicità di tipo 2": è caratterizzata da un danno indiretto al cardiomiocita (Secondary or cancer therapy related Type II cardiomiopathy) dovuto principalmente ad alterazioni della perfusione, dell'innervazione e del microambiente cellulare come conseguenza per esempio del blocco della produzione di monossido di azoto (NO), dell'alterazione della funzionalità endoteliale a livello sistemico, dell'aumento dello stress ossidativo e dell'alterazioni microangiopatiche che comportano un danno secondario a livello cardiaco con conseguente riduzione della funzione cardiaca [16, 27].

5FU e capecitabina

La cardiotossicità da fluoropirimidine si sviluppa nel 20-30% casi. Alla base dell'insorgenza di eventi avversi cardiologici vi è un'azione a livello delle cellule endoteliali e vascolari che comporta un meccanismo di vasocostrizione diffusa con una ripercussione a livello del microcircolo e vasospasmo a livello coronarico. A ciò si associa un aumentato rilascio di ROS da parte del cardiomiocita con conseguente morte cellulare. Questi fenomeni fisiopatologici possono determinate l'insorgenza di Sindromi coronariche acute, tra cui l'infarto del miocardio, di insufficienza cardiaca, anche di grado severo, o sindromi reversibili quali la Sindrome di Takotsubo.

Il metabolismo delle fluoropirimide avviene attraverso un enzima, la diidropirimidina deidrogenasi (DPD) prodotta dal gene DPyD. La presenza di alcuni polimorfismi genici si associa ad una ridotta attività dell'enzima che correla con ridotto metabolismo del farmaco e con un aumento delle tossicità sistemiche in generale, prime tra tutte la diarrea. In ambito cardiologico, diversi studi hanno evidenziato come mutazioni del gene DPYD si possano associare anche ad una aumentata probabilità di tossicità cardiaca anche se ad oggi i dati risultano contrastanti [28, 29].

I fattori di rischio specifici sono l'età > 55 anni, la

presenza di malattia renale preesistente, ipertensione, dislipidemia, fumo e precedenti episodi di cardiopatia ischemica anche se, nella maggior parte dei casi, la cardiotossicità si manifesta in pazienti che non presentano malattie cardiovascolari preesistenti. Infine l'incidenza di tossicità è correlata alla durata di somministrazione per cui farmaci quali la Capecitabina o il 5-Fluoro-uracile ad infusione continua presentano un rischio maggiore rischio rispetto alla somministrazione in solo bolo (3% vs 9%) [13, 30].

Il Bevacizumab

Il Bevacizumab è un anticorpo monoclonale che presenta un'azione anti-angiogenica andando a bloccare la via di VEGF. Trova indicazione in diverse neoplasie tra cui il tumore del seno, del colonretto, del polmone, HCC, dell'ovaio ecc.

Nonostante gli anti-VEGF non abbiano un'azione tossica diretta sul miocardiocita, il meccanismo d'azione del farmaco è sufficiente per indurre cardiotossicità poiché va ad alterare la risposta angiogenica ai processi ischemici o sub-ischemici che si instaurano a livello del miocardio. Ciò causa un'alterazione del microcircolo cardiaco con conseguente alterazione dello stato endoteliale e della funzionalità cardiaca [31, 32]. Proprio per questo motivo l'utilizzo del Bevacizumab si associa ad un maggior rischio di eventi trombo-embolici, sia arteriosi che venosi, di insorgenza di ipertensione arteriosa ed ischemia cardiaca e cerebrale.

Importante è sottolineare che il principale fattore di rischio per la comparsa di eventi avversi da anti-VEGF risulta essere la presenza di comorbidità di base, quale la patologia coronarica o l'ipertensione. Per cui un attento monitoraggio dei pazienti in trattamento con Bevacizumab, in cui sia già presente in anamnesi una patologia cardiaca, permette di diagnosticare precocemente lo sviluppo di eventuali tossicità.

Il Sunitinib

Il Sunitinib rientra nella categoria dei farmaci TKI, inibitori delle tirosin-chinasi. In particolare il Sutinib inibisce multipli recettori tirosin-chinasi, incluso il recettore di VEGF e il recettore di PDGF. L'azione diretta contro questi recettori comporta un'alterazione micro-vascolare dell'endotelio a livello del circolo coronarico con riduzione della riserva coronarica e un'alterazione della riserva contrattile cardiaca. Ciò può determinare, specialmente nelle fasi iniziali della terapia, ipertensione arteriosa, anche di grado severo. Più raramente, invece i TKI possono determinare eventi trombotici sia a livello vascolare periferico sia coronarico (vedi sezione dedicata [13, 31]). Non presentano fattori di rischio specifici, se non la presenza di ipertensione arteriosa in anamnesi.

CARDIOTOSSICITÀ DI TIPO 3

La "Cardiotossicità di tipo 3" è caratterizzata dall'insorgenza di miocarditi, ossia di uno stato infiammatorio del miocardio (Myocarditis or cancer therapy related Type III cardiomiopathy) indotto principalmente da processi immuno-mediati [16].

La ciclofosfamide

La ciclofosfamide (CTx) è un chemioterapico utilizzato in un ampio spettro di patologie oncologiche. Tra i chemioterapici classici è uno dei farmaci che più frequentemente può portare all'insorgenza di miocarditi ed in particolare comporta l'insorgenza di miocardite emorragica, soprattutto in caso di terapie ad alte dosi (> 1500 mg/m^2). I meccanismi alla base della cardiotossicità non sono ancora completamente chiari ma sono probabilmente correlati al metabolismo della ciclofosfamide che comporta il rilascio di metaboliti attivi i quali inducono stress ossidativo a livello del miocardio e sviluppo di microembolia capillare coronarica che può portare a fenomeni ischemici ed infiammatori [33]. In associazione alla miocardite può insorgere versamento pericardico con quadro di mio-pericardite con possibile tamponamento cardiaca. Questa condizione pre-

senta un elevato tasso di mortalità che varia dal 2-17%[16]. Tra le altre manifestazioni più comuni di cardiotossicità vi è la presenza di tachiaritmie, ipotensione, scompenso cardiaco, la cui incidenza varia tra il 7 e il 28%, e l'insorgenza di stati emorragici e trombotici[13]. Normalmente gli effetti si verificano entro le prime 48 ore dall'inizio della terapia ma possono richiedere fino a due settimane per manifestarsi. 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[13], con una variazione da 150 mg/kg ai 1550 mg/m².

Immune checkpoint inhibitors (ICIs)

I trattamenti immunoterapici hanno lo scopo di sfruttare l'attività delle cellule del sistema immunitario del paziente per aggredire e distruggere le cellule tumorali. Fin dalle fasi iniziali dello sviluppo di questa classe di farmaci tra gli eventi avversi più riscontrati vi era l'insorgenza di miocarditi acute di grado severo. I meccanismi d'azione alla base sono principalmente autoimmunitari e di cross-reattività per cui l'immunoterapia comporta un'iperattivazione del sistema immunitario con conseguente produzione di citochine pro-infiammatorie e di autoanticorpi diretti contro proteine specifiche del muscolo cardiaco[13, 16]. L'insorgenza di miocarditi si è riscontrata in tutti i tipi di ICI.

Ad oggi l'incidenza di miocarditi nei pazienti sottoposti ad immunoterapia è del 1% circa e varia a seconda del tipo di trattamento utilizzato. Nel caso di trattamenti in monoterapia con anti-PDL1/anti-PD1 la probabilità si attesto allo 0.5% mentre in caso di trattamenti di combinazione anti PDL1/PD1 in associazione con CTLA4 può arrivare al 2.5%. Nel 65% dai casi insorge successivamente alla somministrazione della II° dose di trattamento. Si associa ad un'elevata la mortalità che può arrivare fino al 40% dei casi circa. A complicare il quadro vi è spesso la difficoltà nell'eseguire una diagnosi in quanto frequentemente agli esami di imaging, come l'ecocardiogramma e la RM, non sempre risultano visibili i segni tipici delle miocarditi come per esempio l'edema che si riscontra solo nel 50% dai casi circa di miocarditi da ICI[34]. Per cui spesso si arriva ad una diagnosi di esclusione in quanto per la diagnosi di certezza sarebbe necessaria la diagnosi istologica.

Meno frequentemente l'immunoterapia si può associare all'insorgenza di artimie, scompenso cardiaco, vasculiti e Sindrome di Takotsubo.

LE ARITMIE

Come categoria a se stante troviamo le alterazione del ritmo cardiaco. Diversi farmaci utilizzati nel trattamento di patologie oncologiche presentano come possibili effetti avversi l'insorgenza di fibrillazione atriale, tachicardia ventricolare e sovra-ventricolare, bradicardia e allungamento del QTc[13, 16].

Tra i principali fattori di rischio troviamo la preesistenza nel paziente di comorbidità cardiologiche per cui i trattamenti impiegati possono portare ad un'evoluzione dei danni miocardici pregressi con insorgenza di aritmie. Altra condizione che può portare ad alterazioni del ritmo vi è l'aspetto della drug-drug intercations. Sempre più frequentemente i pazienti assumono farmaci per altre patologie di base che possono di per sé presentare un rischio di alterazione del ritmo cardiaco e i quali presi in associazione ai trattamenti oncologici, anch'essi predisponenti, possono indurre patologie aritmiche.

Bisogna sottolineare che spesso questa categoria di eventi avversi risulta essere sottostimata. Nella pratica clinica è infatti difficile attuare un monitoraggio continuo l'elettrocardiografico del paziente che permetta di eseguire una diagnosi precoce in quanto inoltre queste condizioni sono frequentemente asintomatiche.

Il Paclitaxel

Tra i chemioterapici classici che possono indurre l'insorgenza di aritmie troviamo i taxani, primo tra tutti il Paclitaxel, il quale è stato il primo farmaco

utilizzato in ambito oncologico a manifestare l'insorgenza di disturbi del ritmo cardiaco. Attualmente sono farmaci diffusamente impiegati in diversi tumori solidi, soprattutto nel caso del carcinoma della mammella e dell'ovaio.

Nella maggior parte dei casi induce bradicardia asintomatica (30%); si sono riscontrati rari episodi (0.1-0.3%) di arresto cardiaco, tachicardia sopraventricolare, contrazioni ventricolari premature e fibrillazione atriale.

La tossicità si manifesta, in genere, dopo il 1° o il 2° ciclo di terapia ed entro 24 ore dalla somministrazione. Nella maggior parte dei casi, gli episodi di bradicardia si risolvono in 48-72 ore mentre per quanto riguarda la tachicardia sopraventi colare e le contrazioni ventricolari premature si può arrivare fino ad 1-2 settimane.

I meccanismi che ne sono alla base non sono del tutto chiari ma sembrano esser correlati ad un rilascio massivo di istamina che induce disturbi a livello della conduzione cardiaca che può portare a bradicardia e fibrillazione atriale; in più l'utilizzo del paclitaxel si associa ad un rilascio di ROS da parte dei cardiomiociti che causa fibrosi cardiaca con conseguente disfunzione miocardica e alterazioni della contrazione.

Tra i fattori di rischio specifici per l'insorgenza di cardiotossicità da taxani troviamo l'età, l'utilizzo di alcuni farmaci, quali Beta-Bloccanti, calcio antagonisti, digossina, farmaci antiaritmici, la precedente esposizione ad antracicline e ciclofosfamide e l'utilizzo di trattamenti radioterapici a livello della parete toracica [13, 16].

Il Ribociclib

Il Ribociclib rientra nella classe di farmaci inibitori del CDK4 e CDK6, impiegati nella prima linea del carcinoma mammario metastatico ormonopositivo.

Negli studi registrativi del Ribociclib, a differenza delle altre molecole CDK4/6 inibitohrs, quali il Palboclib e l'Abemaciclib, si è evidenziato un incremento dell'intervallo QT. Nel 6% dai casi vi era un incremento del QTc maggiore di 60 msec rispetto all'intervallo registrato al basale e nell'1% dai casi si è riscontrato valore assoluto di QTc maggiore di 500msec [16].

I meccanismi alla base dell'aumento del QTc nelle pazienti trattate con Ribociclb non sono noti. Il rischio però aumenta nel caso in cui vengano somministrati contemporaneamente farmaci, impiegati per altre comorbidità, che presentino di per sé come effetto avverso l'incremento dell'intervello QT o che per fenomeni di interazione farmacodinamica, di Drug-Drug interaction, inducono sinergismo farmacologico. Tra questi farmaci troviamo il tamoxifene, il quale per questo motivo è controindicato in associazione al Ribociblib, i farmaci SSRI, alcuni antibiotici come la ciprofloxacina e i Beta-Bloccanti [35, 36].

L'allungamento del QTc si manifesta in genere nelle prime 4 settimane del trattamento e per questo motivo, da scheda tecnica, è richiesto un attento monitoraggio elettrocardiografico. La tossicità è in genere reversibile in caso di sospensione del trattamento.

CONCLUSIONI

L'aumento della diagnosi delle neoplasie e della prevalenza dei pazienti oncologici pone sempre di più la necessità di gestire l'insorgenza delle possibili tossicità, in particolar modo quelle cardiovascolari. La cardio-oncologia e l'approccio multidisciplinare si pone l'obiettivo di fornire il trattamento ottimale in ogni singolo paziente al fine di aumentare la sopravvivenza e migliorare la qualità della vita. Le tossicità cardiologiche legate ai trattamenti oncologici presentano alla base fattori di rischio e meccanismi fisiopatologici diversi, molto spesso sovrapposti e ad oggi non del tutto noti che rendono sempre più necessarie e fondamentale la gestione multidisciplinare del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. ISS – Rapporto Airtum 2011. https://www.epicentro.iss.it.
2. Fondazione AIOM. I Numeri del Cancro in Italia 2020. https://www.aiom.it.
3. Fondazione AIOM. I Numeri del Cancro in Italia 2022. https://www.aiom.it.
4. Ministero della Salute, D. *Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2011*. www.salute.gov.it.
5. Delaloge S, Antoine A, Debled M, et al. 279MO – Divergent evolution of overall survival across metastatic breast cancer (MBC) subtypes in the nationwide ESME real life cohort 2008-2016. Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S348-S395. 10.1016/annonc/annonc268.
6. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail 2020 Nov; 22(11): 1945-1960. doi: 10.1002/ejhf.1920. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32463967; PMCID: PMC8019326.
7. Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, et al. Major cardiac events for adult survivors of childhood cancer diagnosed between 1970 and 1999: report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. BMJ. 2020 Jan 15; 368: l6794. doi: 10.1136/bmj.l6794. PMID: 31941657; PMCID: PMC7190022.
8. Gudmundsdottir T, Winther JF, de Fine Licht S et al. ALiCCS study group. Cardiovascular disease in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia: A population-based cohort study of 32,308 one-year survivors. Int J Cancer 2015 Sep 1; 137(5): 1176-1186. doi: 10.1002/ijc.29468. Epub 2015 Mar 14. PMID: 25648592.
9. Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, et al. Cardiac Diseases Following Childhood Cancer Treatment: Cohort Study. Circulation 2016 Jan 5; 133(1): 31-38. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016686. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26487757.
10. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. BMJ. 2009 Dec 8; 339: b4606. doi: 10.1136/bmj.b4606. PMID: 19996459; PMCID: PMC3266843.
11. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. J Clin Oncol 2009 May 10; 27(14): 2339-2355. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1953. Epub 2009 Apr 13. Erratum in: J Clin Oncol 2021 Nov 10; 39(32): 3650. PMID: 19364955; PMCID: PMC2677922.
12. AIOM – Associazione Italiana di Oncologia Medica. Progetto Speciale "Cardio-Oncologia 2018" 2018; 1-280. https://www.aiom.it.
13. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, 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 Sep 21; 37(36): 2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211. Epub 2016 Aug 26. Erratum in: Eur Heart J 2016 Dec 24; PMID: 27567406. Imazio M. Contemporary management of pericardial diseases. Curr Opin Cardiol 2012 May; 27(3): 308-317. doi: 10.1097/HCO.0b013e3283524fbe. PMID: 22450720.
14. Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial hypertension and cancer. Int J Cancer 2014 May 15; 134(10): 2269-2277. doi: 10.1002/ijc.28334. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23784914.
15. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. Ann Oncol. 2009 May; 20(5): 807-815. doi: 10.1093/annonc/mdn713. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19150949.
16. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. Nat Rev Cardiol 2020 Aug; 17(8): 474-502. doi: 10.1038/s41569-020-0348-1. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32231332; PMCID: PMC8782611.
17. Fondazione AIOM. Cardio-Oncologia 2013: La gestione del paziente oncologico prima, durante e dopo trattamenti con farmaci potenzialmente cardiotossici. 2013. https://www.aiom.it.
18. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1998 Nov; 16(11): 3502-3508. doi: 10.1200/JCO.1998.16.11.3502. PMID: 9817267.
19. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. Circulation 2004 Jun 8; 109(22): 2749-2754. doi: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC. Epub 2004 May 17. PMID: 15148277.
20. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. J Clin Oncol 2008 Aug 1; 26(22): 3777-3784. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9401. PMID: 18669466; PMCID: PMC3018290.
21. Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, Benjamin RS. Cardiotoxicity in patients receiving transtuzumab (Herceptin): primary toxicity, synergistic or sequential stress, or surveillance artifact? Semin Oncol 1999 Aug; 26(4 Suppl 12): 96-101. PMID: 10482200.
22. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. J Am Coll Cardiol 2009 Jun 16; 53(24): 2231-2247. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.050. PMID: 19520246.
23. Xing M, Yan F, Yu S, Shen P. Efficacy and Cardiotoxicity of Liposomal Doxorubicin-Based Chemotherapy in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Ten Randomized Controlled Trials. PLoS One 2015 Jul 23; 10(7): e0133569. doi: 10.1371/journal.pone.0133569. PMID: 26204517; PMCID: PMC4512701.
24. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004 Mar; 15(3): 440-449. doi: 10.1093/annonc/mdh097. PMID: 14998846.
25. Spielmann M, Roché H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: re-

sults of the FNCLCC-PACS 04 trial. J Clin Oncol 2009 Dec 20; 27(36): 6129-6134. doi: 10.1200/JCO.2009.23.0946. Epub 2009 Nov 16. PMID: 19917839.
26. Dent SF, Morse A, Burnette S, Guha A, Moore H. Cardiovascular Toxicity of Novel HER2-Targeted Therapies in the Treatment of Breast Cancer. Curr Oncol Rep 2021 Aug 27; 23(11): 128. doi: 10.1007/s11912-021-01114-x. PMID: 34453232; PMCID: PMC8395382.
27. Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial hypertension and cancer. Int J Cancer 2014 May 15; 134(10): 2269-2277. doi: 10.1002/ijc.28334. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23784914.
28. Diasio RB. The role of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) modulation in 5-FU pharmacology. Oncology (Williston Park) 1998 Oct; 12(10 Suppl 7): 23-27. PMID: 9830621.
29. Papanastasopoulos P, Stebbing J. Molecular basis of 5-fluorouracil-related toxicity: lessons from clinical practice. Anticancer Res. 2014 Apr; 34(4): 1531-1535. PMID: 24692679.
30. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. Circulation 2004 Jun 29; 109(25): 3122-3131. doi: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9. PMID: 15226229.
31. Franco TH, Khan A, Joshi V, Thomas B. Takotsubo cardiomyopathy in two men receiving bevacizumab for metastatic cancer. Ther Clin Risk Manag 2008 Dec; 4(6): 1367-1370. doi: 10.2147/tcrm.s3960. PMID: 19337443; PMCID: PMC2643117.
32. Touyz RM, Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy. NPJ Precis Oncol 2018 May 8; 2: 13. doi: 10.1038/s41698-018-0056-z. PMID: 30202791; PMCID: PMC5988734.
33. Buja LM, Ferrans VJ, Graw RG Jr. Cardiac pathologic findings in patients treated with bone marrow transplantation. Hum Pathol 1976 Jan; 7(1): 17-45. doi: 10.1016/s0046-8177(76)80004-4. PMID: 1104469.
34. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2013 Sep; 34(33): 2636-2348, 2648a-2648d. doi: 10.1093/eurheartj/eht210. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23824828.
35. Santoni M, Occhipinti G, Romagnoli E, et al. Different Cardiotoxicity of Palbociclib and Ribociclib in Breast Cancer: Gene Expression and Pharmacological Data Analyses, Biological Basis, and Therapeutic Implications. BioDrugs 2019 Dec; 33(6): 613-620. doi: 10.1007/s40259-019-00382-1. PMID: 31529317.
36. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. Oncologist 2017 Sep; 22(9): 1039-1048. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0142. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28706010; PMCID: PMC5599204.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Andrea Fontana
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana – AOUP
Via Roma, 67 – 56126 – Pisa (PI)
E-mail: fontana.andrea1974@gmail.com

Il paziente oncologico anziano: tra multimorbilità e fragilità

The elderly cancer patient: between multimorbidity and frailty

Luca Galli, MD; Alessia Salfi, MD

Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, AOUP, Pisa

ABSTRACT

Il progressivo invecchiamento della popolazione occidentale è un fattore determinante nello sviluppo del cancro e di altre patologie tipiche dell'età avanzata. Il paziente oncologico anziano deve essere inquadrato a trecentosessanta gradi, tenendo in considerazione, oltre alla patologia oncologica, anche tutte le potenziali comorbidità, terapie concomitanti e il suo stato cognitivo e funzionale globale in quanto tutti questi fattori concomitano nel definire l'*outcome*. La Valutazione Geriatrica Multidimensionale è uno strumento utile all'oncologo per valutare i potenziali limiti e le residue risorse del paziente anziano e andrebbe condotta in tutti i pazienti anziani in cui si fa diagnosi di patologia neoplastica al fine di indirizzare la scelta dell'iter terapeutico più adeguato al paziente, che ne possa prolungare la sopravvivenza senza peggiorare la qualità della vita. È auspicabile condividere il percorso del paziente in un setting multidisciplinare dove vari specialisti come l'oncologo, il geriatra, lo psicologo, il farmacologo e l'assistente sociale possano condividere le decisioni e personalizzare sempre di più la gestione e la presa in carico del paziente oncologico anziano.

Parole chiave: Paziente Oncologico Anziano; Valutazione Geriatrica Multidimensionale; Trattamento personalizzato.

The progressive aging of the Western population is a determining factor in the development of cancer and other pathologies typical of old age. The elderly cancer patient must be viewed from all angles, taking into consideration, in addition to the oncological pathology, all potential comorbidities, concomitant therapies and his/her global cognitive and functional status as all these factors combine in defining the patient's outcome. The Multidimensional Geriatric Evaluation is a useful tool for the oncologist to evaluate the potential limits and residual resources of the elderly patient and should be conducted in all elderly patients diagnosed with neoplastic pathology to direct the choice of the most suitable for the patient, which can improve survival without worsening the quality of life. It is desirable to share the journey of the patient in a multidisciplinary setting where various specialists such as oncologist, geriatrician, psychologist, pharmacologist, and social worker can share decisions and personalize more and more the management and taking charge of the elderly cancer patient.

Key words: *Elderly Cancer Patient; Multidimensional Geriatric Assessment; Personalized Treatment.*

INTRODUZIONE

La popolazione occidentale sta progressivamente invecchiando sia per l'allungamento dell'aspettativa di vita media che per la riduzione del tasso di natalità [1].

L'invecchiamento è un fattore determinante nello sviluppo del cancro a causa del progressivo accumulo di fattori cancerogeni nell'organismo e della contestuale riduzione delle capacità di difesa e dei meccanismi di riparazione cellulare. Come riportato dall'ultimo rapporto AIRTUM, circa il 20% del totale delle neoplasie è diagnosticato in pazienti di età ≥ 80 anni, quantificabile in circa 2 casi ogni 100 donne e in 3-4 casi ogni 100 uomini ogni anno [2].

È, dunque, di primaria importanza capire quale possa essere la gestione ottimale della patologia oncologica nei pazienti anziani, tenendo conto delle loro comorbidità e delle terapie concomitanti, nonché della fragilità del paziente.

È fondamentale, nel paziente anziano, un inquadramento clinico globale e una valutazione multidimensionale sia perché l'età avanzata da sola non costituisce una ragione sufficiente per non garantire

un trattamento efficace, sia perché la presenza di condizioni specifiche legate all'età (patologie concomitanti, sindromi geriatriche, cattivo stato nutrizionale, particolari condizioni socio-economiche) possono aumentare il rischio di complicanze legate alla terapia antineoplastica.

LA VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE (VGM)

La Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) è stata definita come una "metodologia con la quale sono identificati e spiegati i molteplici problemi dell'individuo anziano, in cui vengono valutate le sue limitazioni e le sue risorse, vengono definite le sue necessità assistenziali e viene elaborato un programma di cura complessivo per commisurare gli interventi a tali bisogni" [3].

Non si tratta, dunque, di una metodologia esclusivamente diagnostica, ma anche operativa, con la finalità di poter utilizzare le informazioni raccolte per la stesura di un piano di assistenza individualizzato [4-5]; in **Tabella 1** sono elencati i parametri e i rispettivi elementi di valutazione della VGM.

Tabella 1
Valutazione Geriatrica Multidimensionale.

Parametri	Elementi di valutazione
Stato Funzionale	ADL; IADL; PS
Comorbidità	Charlson comorbidity index
Condizioni socio-economiche	Condizioni di vita; Presenza e adeguatezza del caregiver
Stato Cognitivo	MMSE
Condizioni Emotive	GDS
Polifarmacoterapia	Numero e appropriatezza dei farmaci; Interazioni farmacologiche
Stato Nutrizionale	BMI; MNA
Sindromi Geriatriche	Demenza, delirium, depressione, incontinenza, osteoporosi, cadute

Lo stato funzionale

Lo stato funzionale di un paziente può essere definito come il suo grado di autonomia fisica, intesa sia in termini puramente fisiologici di mantenimento omeostatico delle funzioni biologiche vitali, sia in termini di attività semplici relative alla cura della propria persona, o più complesse come quella lavorativa.

La valutazione dello stato funzionale basata esclusivamente sulle scale Karnofsky ed ECOG, non è sufficiente nel paziente anziano. È infatti necessario raccogliere informazioni più approfondite sul grado di indipendenza del paziente nello svolgimento delle normali attività della vita quotidiana come vestirsi, lavarsi, alimentarsi o utilizzare i servizi igienici (activity of daily living, ADL) [6] o sulla capacità di compiere le attività della vita quotidiana, che richiedono una certa abilità nell'uso di strumenti (es. capacità di cucinare, utilizzare il telefono o fare acquisti) che sono essenziali per la vita sociale indipendente (instrumental activities of daily living, IADL) [7].

Comorbidità

Con il termine "comorbidità" si indicano tutte le patologie croniche associate all'età avanzata, di se-

condaria importanza rispetto alla neoplasia ma che possono interferire con i trattamenti antitumorali e con la prognosi [8-10]. Quando si parla di comorbidità bisogna tenere bene a mente la distinzione con il concetto di "multimorbidità", termine che si riferisce, invece, ad una situazione in cui sussistono numerose patologie croniche di confrontabile severità che si sovrappongono alla neoplasia ed analogamente a questa impattano sulla qualità di vita e l'outcome del paziente [3].

Nell'ambito della VGM viene spesso utilizzato lo score di Charlson (**Figura 1**), che valuta le più frequenti comorbidità del paziente anziano e a cui viene attribuito un punteggio; tanto più alto sarà il punteggio complessivo, maggiore sarà l'impatto delle comorbidità nel management del paziente [11].

Figura 1

Charlson comorbidity index.

Comorbid conditions [a, b]	cCCI weights	uCCI weights
Myocardial infarction	1	0
Congestive heart failure	1	2
Peripheral vascular disease	1	0
Cerebrovascular disease	1	0
Dementia	1	2
Chronic pulmonary disease	1	1
Rheumatic disease	1	1
Peptic ulcer disease	1	0
Mild liver disease	1	2
Diabetes without chronic complication	2	0
Diabetes with chronic complication	2	1
Hemiplegia or paraplegia	2	2
Renal disease	2	1
Any malignancy without metastasis	2	2[c]
Leukemia	2	
Lymphoma	2	
Moderate or severe liver disease	3	4
Metastatic solid tumour	6	6
AIDS (excluded asymptomatic infection)	6	4
Maximum comorbidity score	33	24

[a] cCCI, classical Charlson comorbidity index.

[b] uCCI, updated Charlson comorbidity index.

[c] AIDS, acquired immunodeficiency syndrome.

Le comorbidità influiscono nella decisione terapeutica in vari modi:

- la comorbidità può modificare l'andamento della neoplasia;
- il trattamento antineoplastico può interagire con la comorbidità impattando sullo sato funzionale del paziente o causando un peggioramento della comorbidità stessa;

- il trattamento antineoplastico può essere troppo rischioso a causa del tipo e della gravità della comorbidità;
- la comorbidità può influire sull'aspettativa di vita del paziente, indipendentemente dal cancro;
- la comorbidità può influire sull'outcome del trattamento antineoplastico [12].

Condizioni socio-economiche: presenza e adeguatezza del care-giver

La famiglia rappresenta oggi, in Italia, il principale supporto per l'anziano non autosufficiente; si stima che una donna di 60 anni su 3 abbia ancora in vita un genitore di età compresa tra 80 e 90 anni di cui si prende cura; dunque nel 33% dei casi la cura di una persona molto anziana ricade su un'altra persona già anziana [13].

Problematiche:

- Il numero crescente di pazienti oncologici anziani ha bisogno di assistenza cronica.
- I compiti assistenziali assunti dai caregivers familiari sono sempre più complessi.
- Il carattere soggettivo dell'esperienza assistenziale comprende sia elementi positivi che negativi.
- La concettualizzazione del caregiver come esperienza positiva o negativa è fortemente legata alla presenza di supporto emozionale, finanziario e sociale [14-15].

Stato cognitivo

Il principale strumento con il quale viene indagato lo stato cognitivo è il Mini-Mental State Examination (MMSE) [16], un test per la valutazione dello stato cognitivo di rapida esecuzione, ampiamente standardizzato, in cui sono valutate tutte le funzioni mentali che possono essere compromesse nei quadri clinici a carattere confusionale più frequenti nel paziente oncologico. Il MMSE consta di 30 prove e indaga 7 aree: Orientamento nel tempo, Orientamento nello spazio, Memoria, Attenzione, Calcolo, Linguaggio, Capacità prassiche (**Figura 2**).

Figura 2
Mini-Mental State Examination (MMSE).

Patient's Name:_____ Date:_____

Instructions: Ask the questions in the order listed.
Score one point for each correct response within each question or activity.

Maximum Score	Patient's Score	Questions
5		"What is the year? Season? Date? Day of the week? Month?"
5		"Where are we now: State? County? Town/city? Hospital? Floor?"
3		The examiner names three unrelated objects clearly and slowly, then asks the patient to name all three of them. The patient's response is used for scoring. The examiner repeats them until patient learns all of them, if possible. Number of trials: _____
5		"I would like you to count backward from 100 by sevens." (93, 86, 79,72, 65, …) Stop after five answers. Alternative: "Spell WORLD backwards." (D-L-R-O-W)
3		"Earlier I told you the names of three things. Can you tell me what those were?"
2		Show the patient two simple objects, such as a wristwatch and a pencil, and ask the patient to name them.
1		"Repeat the phrase: 'No ifs, ands, or buts.'"
3		"Take the paper in your right hand, fold it in half, and put it on the floor." (The examiner gives the patient a piece of blank paper.)
1		"Please read this and do what it says." (Written instruction is "Close your eyes.")
1		"Make up and write a sentence about anything." (This sentence must contain a noun and a verb.)
1		"Please copy this picture." (The examiner gives the patient a blank piece of paper and asks him/her to draw the symbol below. All 10 angles must be present and two must intersect.)
30		**TOTAL**

Stato nutrizionale

Secondo le linee guida internazionali ESPEN[17] la presenza di una perdita di peso involontaria > 5% in sei mesi o > 10% in un arco di tempo superiore ai 6 mesi o una massa corporea o muscolare significativamente ridotta (BMI < 20 kg/m2) rappresenta un segno di malnutrizione e richiede la valutazione delle cause sottostanti. La perdita di peso involontaria nel paziente anziano è un evento comune, indipendentemente dalla patologia neoplastica, e riveste un ruolo importante nel condizionare la suscettibilità alle infezioni, la qualità di vita e la sopravvivenza[18]. Nell'ambito della VGM lo stato nutrizionale viene valutato tramite il Mini Nutritional Assessment (MNA), che è articolato in 2 parti: una prima parte di "screening" ed una seconda parte di "assessment"[19]. Con la parte di screening viene valutata l'esistenza di uno stato di malnutrizione (punteggio inferiore ad 11). I pazienti che non raggiungono questo punteggio devono continuare la valutazione compilando anche la parte di "assessment" (**Figura 3**).

Figura 3

Mini Nutritional Assessment (MNA).

Nestlé NutritionInstitute

Mini Nutritional Assessment MNA®

Cognome: Nome:

Sesso: Età: Peso, kg: Altezza, cm: Data:

Risponda alla prima parte del questionario indicando, per ogni domanda, il punteggio appropriato. Sommi il punteggio della valutazione di screening e, se il risultato è uguale o inferiore a 11, completi il questionario per ottenere una valutazione dello stato nutrizionale.

Screening

A Presenta una perdita dell' appetito? Ha mangiato meno negli ultimi 3 mesi? (perdita d'appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione o deglutizione)
0 = grave riduzione dell'assunzione di cibo
1 = moderata riduzione dell'assunzione di cibo
2 = nessuna riduzione dell'assunzione di cibo ☐

B Perdita di peso recente (<3 mesi)
0 = perdita di peso > 3 kg
1 = non sa
2 = perdita di peso tra 1 e 3 kg
3 = nessuna perdita di peso ☐

C Motricità
0 = dal letto alla poltrona
1 = autonomo a domicilio
2 = esce di casa ☐

D Nell' arco degli ultimi 3 mesi: malattie acuteo stress psicologici?
0 = sì 2 = no ☐

E Problemi neuropsicologici
0 = demenza o depressione grave
1 = demenza moderata
2 = nessun problema psicologico ☐

F Indice di massa corporea (IMC = peso / (altezza)^2 in kg/ m^2)
0 = IMC <19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23 ☐

Valutazione di screening ☐☐
(totale parziale max.14 punti)

12-14 punti: stato nutrizionale normale
8-11 punti: a rischio di malnutrizione
0-7 punti: malnutrito

Per una valutazione più approfondita, continuare con le domande G-R

Valutazione globale

G Il paziente vive autonomamente a domicilio?
1 = sì 0 = no ☐

H Prende più di 3 medicinali al giorno?
0 = sì 1 = no ☐

I Presenza di decubiti, ulcere cutanee?
0 = sì 1 = no ☐

J Quanti pasti completi prende al giorno?
0 = 1 pasto
1 = 2 pasti
2 = 3 pasti ☐

K Consuma?
- Almeno una volta al giorno dei prodotti lattiero-caseari? sì ☐ no ☐
- Una o due volte la settimana uova o legumi? sì ☐ no ☐
- Oni giorne della carne, del pesce o del pollame? sì ☐ no ☐

0.0 = se 0 o 1 sì
0.5 = se 2 sì
1.0 = se 3 sì ☐.☐

L Consuma almeno due volte al giorno frutta o verdura?
0 = no 1 = sì ☐

M Quanti bicchieri beve al giorno? (acqua, succhi, caffé, té, latte...)
0.0 = meno di 3 bicchieri
0.5 = da 3 a 5 bicchieri
1.0 = più di 5 bicchieri ☐.☐

N Come si nutre?
0 = necessita di assistenza
1 = autonomamente con difficoltà
2 = autonomamente senza difficoltà ☐

O Il paziente si considera ben nutrito? (ha dei problemi nutrizionali)
0 = malnutrizione grave
1 = malnutrizione moderata o non sa
2 = nessun problema nutrizionale ☐

P Il paziente considera il suo stato di salute migliore o peggiore di altre persone della sua età?
0.0 = meno buono
0.5 = non sa
1.0 = uguale
2.0 = migliore ☐.☐

Q Circonferenza brachiale (CB, cm)
0.0 = CB < 21
0.5 = CB ≤ 21 CB ≤ 22
1.0 = CB > 22 ☐.☐

R Circonferenza del polpaccio (CP in cm)
0 = CP < 31
1 = CP ≥ 31 ☐

Valutazione globale (max. 16 punti) ☐☐.☐
Screening ☐☐.☐
Valutazione totale (max. 30 punti) ☐☐.☐

Valutazione dello stato nutrizionale

24-30 da 24 a 30 punti ☐ stato nutrizionale normale
17-23.5 da 17 a 23,5 punti ☐ rischio di malnutrizione
meno 17 punti ☐ cattivo stato nutrizionale

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. *Overview of MNA® - Its History and Challenges.* J Nut Health Aging 2006; 10: 456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: *Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF).* J. Geront 2001; 56A: M366-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) *Review of the Literature – What does it tell us?* J Nut Health Aging 2006; 10: 466-487.
©Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
Per maggiori informazioni : www.mna-elderly.com

Le linee guida AIOM per i tumori dell'anziano raccomandano l'utilizzo di supplementi nutrizionali per os nei pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione o fragili, mentre la nutrizione enterale e la nutrizione parenterale dovrebbero essere prese in considerazione solo nei casi di pazienti anziani malnutriti che non hanno una breve aspettativa di vita e la cui cachessia è secondaria a cause di ostruzione od ostacolo nel tratto digestivo [3].

Sindromi geriatriche

Il termine sindrome geriatrica indica una condizione clinica caratterizzata da elevato rischio di declino funzionale e con eziopatogenesi spesso multifattoriale. La prevalenza di sindromi geriatriche è maggiore nei pazienti oncologici anziani rispetto a pazienti non oncologici [20]. La **Tabella 2** riassume le Sindromi Geriatriche maggiormente riscontrate in pazienti oncologici anziani [3].

Tabella 2

Sindromi Geriatriche più comuni nel paziente oncologico anziano.

Sindromi geriatriche	Descrizione clinica
Delirium	Sindrome mentale organica transitoria ad insorgenza acuta, caratterizzata da compromissione globale delle funzioni cognitive, ridotto livello di coscienza, anomalie dell'attenzione, aumentata o diminuita attività psicomotoria e ciclo sonno-veglia alterato.
Cadute	Cambi non intenzionali e repentini della posizione, con passaggio ad un livello più basso, indipendentemente dalla causa.
Vertigini	Varietà di condizioni che vanno dalla sensazione di stordimento all'instabilità. Si distinguono in oggettive e soggettive. Possono causare disturbi della visione, dell'equilibrio, del sistema vestibolare e dell'apparato gastrointestinale.
Incontinenza urinaria	Incapacità di controllare la minzione e la vescica.
Sincope	Perdita parziale o totale di coscienza con una temporanea interruzione della consapevolezza di sé e del mondo circostante.

Polifarmacoterapia

I pazienti anziani, poiché affetti da più patologie concomitanti assumono più farmaci contemporaneamente, con il maggior rischio di interazioni farmacologiche ed effetti collaterali. È raccomandata estrema prudenza nell'uso dei dosaggi standard nell'anziano per farmaci ad alta estrazione epatica, ad elevato legame proteico, eliminati prevalentemente inalterati dal rene o con basso indice terapeutico [21].

Nel paziente anziano è, dunque, importante:

- prescrivere il minor numero di farmaci possibile, preferendo quelli a caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche più studiate;
- utilizzare, se possibile, farmaci a breve emivita;
- iniziare con dosi basse di farmaco per poi aumentare progressivamente la posologia in rapporto alla risposta clinica; in genere occorre utilizzare dosi inferiori a quelle normalmente adottate per il giovane-adulto;
- monitorare regolarmente la risposta clinica e rivederla periodicamente;
- istruire il paziente sui potenziali effetti collaterali indotti dalla terapia e sulle altre problematiche terapeutiche maggiori nell'anziano, in modo da ottimizzarne l'aderenza [3].

LA TERAPIA ANTINEOPLASTICA NEL PAZIENTE ANZIANO

I trattamenti antineoplastici non sono mai scevri da tossicità che, nei pazienti anziani e fragili, possono causare gravi complicanze e in alcuni casi essere fatali.

I farmaci antineoplastici, e in particolare i che-

mioterapici, sono caratterizzati in genere da un basso indice terapeutico (ovvero un ridotto rapporto tra la dose efficace e la dose tossica) [22]. Nel paziente anziano questi farmaci diventano ancor meno maneggevoli a causa della variazione di alcuni parametri farmacocinetici come il ridotto assorbimento intestinale a causa della ridotta superficie mucosa, della riduzione della circolazione splancnica e motilità gastrica e della ridotta secrezione enzimatica; il volume di distribuzione nel paziente anziano cambia: aumenta per i farmaci liposolubili (a causa dell'aumento della componente adiposa nell'organismo) e si riduce per i farmaci idrosolubili (a causa del minor contenuto idrico e della più frequente disidratazione); anche il metabolismo epatico è ridotto con la conseguente ridotta attivazione e disattivazione dei farmaci a questo livello, così come si riduce l'escrezione renale a causa della riduzione del filtrato glomerulare [22]. Nella **Tabella 3** sono elencati alcuni farmaci chemioterapici la cui farmacologia clinica è condizionata nel paziente oncologico anziano in relazione alle modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche tipiche della senescenza.

Tabella 3

Modificazioni farmacocinetiche legate all'invecchiamento di alcuni farmaci chemioterapici.

Farmaco	Modificazioni farmacocinetiche legate all'invecchiamento	Conseguenze cliniche
Paclitaxel	Riduzione della clearance.	Aumento della tossicità G ≥ 3. Maggiore rischio di neutropenia [23].
Docetaxel	Diminuzione della clearance del 7% oltre i 70 anni.	Maggiore rischio di neutropenia [24].
Vinorelbina	Riduzione della clearance.	Maggiore rischio di tossicità ematologica [25].
Capecitabina	A causa della riduzione della massa magra le formule di Crockfort-Gault può sovrastimare la clearance della creatinina, che dovrebbe essere corretta per età o misurata sulle urine delle 24 ore.	Rischio di sovradosaggio se la dose non viene adattata alla corretta clearance della creatinina [26].
Oxaliplatino	La clearance è correlata con la velocità di filtrazione glomerulare.	Nessun rischio se viene monitorata la funzionalità renale [27].
Doxorubicina	Lieve diminuzione della clearance. Modesta correlazione tra età e volume di distribuzione.	Diminuzione della conta dei neutrofili al nadir [28].

CATEGORIE DI PAZIENTI E TRATTAMENTO ONCOLOGICO PERSONALIZZATO

La prima cosa da tenere presente è che nel paziente oncologico anziano cambia, inevitabilmente, l'obiettivo del trattamento oncologico. Bisogna mirare innanzitutto al controllo della sintomatologia, alla risposta o stabilità della malattia con tossicità accettabili, migliorando o mantenendo la qualità di vita. Dunque, la terapia antineoplastica deve essere personalizzata in base al paziente che abbiamo di fronte, in base alla sua performance status, alle sue comorbidità e alle terapie concomitanti. Dobbiamo essere in grado di quantificare quanto la patologia oncologica incida sulla prognosi del paziente anziano ma, allo stesso tempo, quanto l'impatto della terapia antineoplastica che andremo a proporre possa potenzialmente incidere sulla sua qualità e aspettativa di vita.

La VGM è uno strumento importante da conoscere e da utilizzare per la valutazione del paziente oncologico anziano. Essa, infatti, è in grado di di-

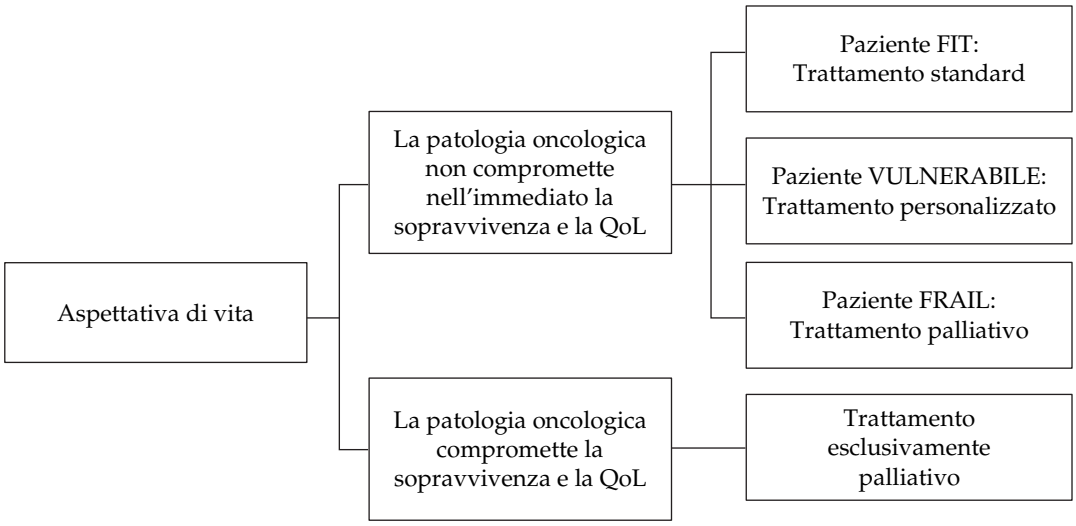
stinguere i pazienti in tre categorie sulla base dello stato funzionale, delle comorbidità, dello stato cognitivo e nutrizionale:

- Paziente "Fit": paziente anziano senza limitazioni nelle normali attività e senza gravi comorbidità;
- Paziente "Frail" o Fragili: paziente che utilizza tutte le riserve funzionali per la sopravvivenza di base e non possiede riserve supplementari per coprire eventuali situazioni di stress, anche se minimo.
- Esiste anche la definizione operativa di fragilità proposta da Balducci che consiste nella presenza di una delle seguenti condizioni: una sindrome geriatrica, dipendenza in almeno una ADL, almeno 3 comorbilità, età maggiore di 85 anni.
- Paziente "non Fit e non Frail" o "Vulnerabili": paziente senza limitazioni nelle ADL ma dipendente in due o più IADL e con comorbilità di grado moderato [29].

I pazienti "Fit" possono essere candidati a un trattamento standard in quanto l'età da sola non costituisce una ragione sufficiente a giustificare un trattamento non ottimale. I pazienti fragili sono candidati alla sola terapia palliativa e di supporto. Tutti i pazienti non Fit e non Frail richiedono un trattamento personalizzato, con schemi di terapia che prevedono farmaci con profilo di tossicità accettabile e dosaggio spesso adeguato alle condizioni generali del paziente e alle sue comorbidità [3]. Nella **Figura 4** è riportato l'algoritmo decisionale per il trattamento oncologico del paziente anziano.

Figura 4

Algoritmo decisionale nel trattamento oncologico del paziente anziano.



CONCLUSIONI

La gestione del paziente oncologico anziano è complessa e richiederebbe una gestione integrata tra più figure professionali come l'oncologo, il geriatra, il farmacologo, il neurologo, lo psicologo e l'assistente sociale, che possano lavorare in team e garantire una presa in carico globale del paziente, per garantire il miglior trattamento oncologico e/o di supporto, il contestuale trattamento delle eventuali comorbidità e la gestione della polifarmacoterapia con attenzione alle eventuali interazioni farmacologiche, l'inquadramento e la gestione del paziente dal punto di vista psico-cognitivo e la presa in carico anche da un punto di vista sociale per i pazienti che non hanno un care-giver adeguato.

BIBLIOGRAFIA

1. ISTAT rapporto annuale 2022. La situazione del Paese. https://www.istat.it/it/files//2022/06/RAPANN2022_slide.pdf.
2. AIRTUM Working group. I tumori in Italia. Rapporto 2016. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. Epidemiologia & Prevenzione. Anno 41. Numero 2 suppl 1, marzo aprile 2017.
3. Linee Guida AIOM – Tumori dell'Anziano, 2022. Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità.
4. Bernabei R, Landi F, Onder G et al. Second and third generation assessment instruments: the birth of standardization in geriatric care. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008; 63: 308-313.
5. Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L et al. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. Cancer 1996; 77: 395-401.
6. Graf C. The Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale. Source: try this: Best Practices in Nursing Care to Older Adults. The Hartford Institute for Geriatric Nursing. New York University, College of Nursing, www.hartfordign.org.
7. Graf C. The Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale. Medsurg Nurs. 2009 Sep-Oct; 18(5): 315-316. PMID: 19927971.
8. Barnett K, Mercer SW, Norbury M et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet 2012; 380: 37-43.
9. Chen RC, Royce TJ, Extermann M, Reeve BB. Impact of age and comorbidity on treatment and outcomes in elderly cancer patients. Semin Radiat Oncol 2012; 22: 265-271.
10. Smith SM, Soubhi H, Fortin M et al. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. BMJ 2012; 345: e5205.
11. D'Hoore W, Sicotte C, Tilquin C. Risk adjustment in outcome assessment: the Charlson comorbidity index. Methods Inf Med. 1993 Nov; 32(5): 382-387. PMID: 8295545.
12. 2015 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Updates: New Recommendations for Clinical Practice. Oncology & Biotech News May 2015; 5.
13. Mitnick S, Leffler C, Hood VL. Family caregivers, patients and physicians: ethical guidance to optimize relationships. J Gen Intern Med 2010; 25: 255-260.
14. Guerard EJ, Nightingale G, Bellizzi K et al. Survivorship care for older adults with cancer: U13 conference report. J Geriatr Oncol 2016; 7: 305-312.
15. Hamaker ME, Prins M, van Huis LH. Update in geriatrics: What geriatric oncology can learn from general geriatric research. J Geriatr Oncol 2018; 9: 393-397.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975 Nov; 12(3): 189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204.
17. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr 2017; 36: 49-64.
18. Martucci RB, Barbosa MV, D'Almeida CA et al. Undernutrition as independent predictor of early mortality in elderly cancer patients. Nutrition 2017; 34: 65-70.
19. Bollwein J, Volkert D, Diekmann R et al. Nutritional status according to the mini nutritional assessment (MNA(R)) and frailty in community dwelling older persons: a close relationship. J Nutr Health Aging 2013; 17: 351-356.
20. De Angelis R, Sant M, Coleman MP et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country age: results of EUROCARE--5-a population-based study. Lancet Oncol 2014; 15: 23-34.
21. Balducci L, Goetz-Parten D, Steinman MA. Polypharmacy and the management of the older cancer patient. Ann Oncol 2013; 24 Suppl 7: VII-36-40.
22. Cova D. BL. Cancer Therapy in the older patient. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, Extermann M., Comprehensive geriatric oncology, Taylor & Francis Publishers, London, 2004; 463-488.
23. Smorenburg CH, ten Tije AJ, Verweij J et al. Altered clearance of unbound paclitaxel in elderly patients with metastatic breast cancer. Eur J Cancer 2003; 39: 196-202.
24. Bruno R, Vivier N, Veyrat-Follet C et al. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel. Invest New Drugs 2001; 19: 163-169.
25. Gauvin A, Pinguet F, Culine S et al. Bayesian estimate of vinorelbine pharmacokinetic parameters in elderly patients with advanced metastatic cancer. Clin Cancer Res 2000; 6: 2690-2695.
26. Cassidy J, Twelves C, Cameron D et al. Bioequivalence of two tablet formulations of capecitabine and exploration of age, gender, body surface area, and creatinine clearance as factors influencing systemic exposure in cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 1999; 44: 453-460.
27. Graham MA, Lockwood GF, Greenslade D et al. Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review. Clin Cancer Res 2000; 6: 1205-1218.
28. Li J, Gwilt PR. The effect of age on the early disposition of doxorubicin. Cancer Chemother Pharmacol 2003; 51: 395-402.
29. Hurria A, Togawa K, Mohile SG et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011; 29: 3457-3465.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Luca Galli
E-mail: lugal71@yahoo.it

Cardiotossicità da chemioterapici: parametri ecocardiografici e ruolo dei biomarcatori

Chemotherapy-induced cardiotoxicity: echocardiographic parameters and role of biomarkers

Maria Grazia Delle Donne, MD [1]; Antonella Iannielli, MD [1]; Raffaele De Caterina, MD, PhD [1, 2]

[1] *Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana*
[2] *Cattedra di Cardiologia, Università di Pisa*

ABSTRACT

Negli ultimi venti anni sono stati compiuti costanti progressi nel trattamento delle malattie neoplastiche. Gli schemi terapeutici sono diventati più aggressivi e sono stati introdotti nuovi farmaci che hanno determinato un aumento della qualità e della quantità della vita in genere per i pazienti affetti da neoplasie.
Il rovescio della medaglia di questo successo è stato l'aumento degli effetti tossici e in particolare l'aumento di mortalità e morbilità per cause cardiovascolari.
La conoscenza e il monitoraggio degli effetti cardiotossici da chemioterapici e il loro precoce riconoscimento sono quindi fondamentali nel percorso dei pazienti sottoposti a tali terapie.
L'utilizzo di metodiche ecocardiografiche avanzate e di biomarcatori permette di effettuare una diagnosi precoce al fine di poter instaurare una eventuale terapia cardioattiva.

Parole chiave: Cardiotossicità; Chemioterapia; Ecocardiografia; Biomarcatori.

Over the past twenty years, steady progresses have been made in the treatment of neoplastic diseases. Therapeutic regimens have become more aggressive and new drugs have been introduced which have led to an increased survival and quality of life in cancer patients. The downside of this success has been the increase in toxic effects, and in particular the increase in mortality and morbidity from cardiovascular causes.
The awareness, knowledge and monitoring of such cardiotoxic effects and their early recognition are therefore fundamental in the management of patients undergoing chemotherapy.
The use of advanced echocardiographic methods and biomarkers allows early diagnoses of cardiotoxicity in order to establish effective cardiac therapies.

Key words: *Cardiotoxicity; Chemotherapy; Echocardiography; Biomarkers.*

INTRODUZIONE

Negli ultimi venti anni i progressi terapeutici nel campo dell'oncologia hanno determinato un aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da neoplasie. Attualmente si stima che, a partire dal momento della diagnosi, circa il 60% dei pazienti sopravviva dopo i 5 anni [1].

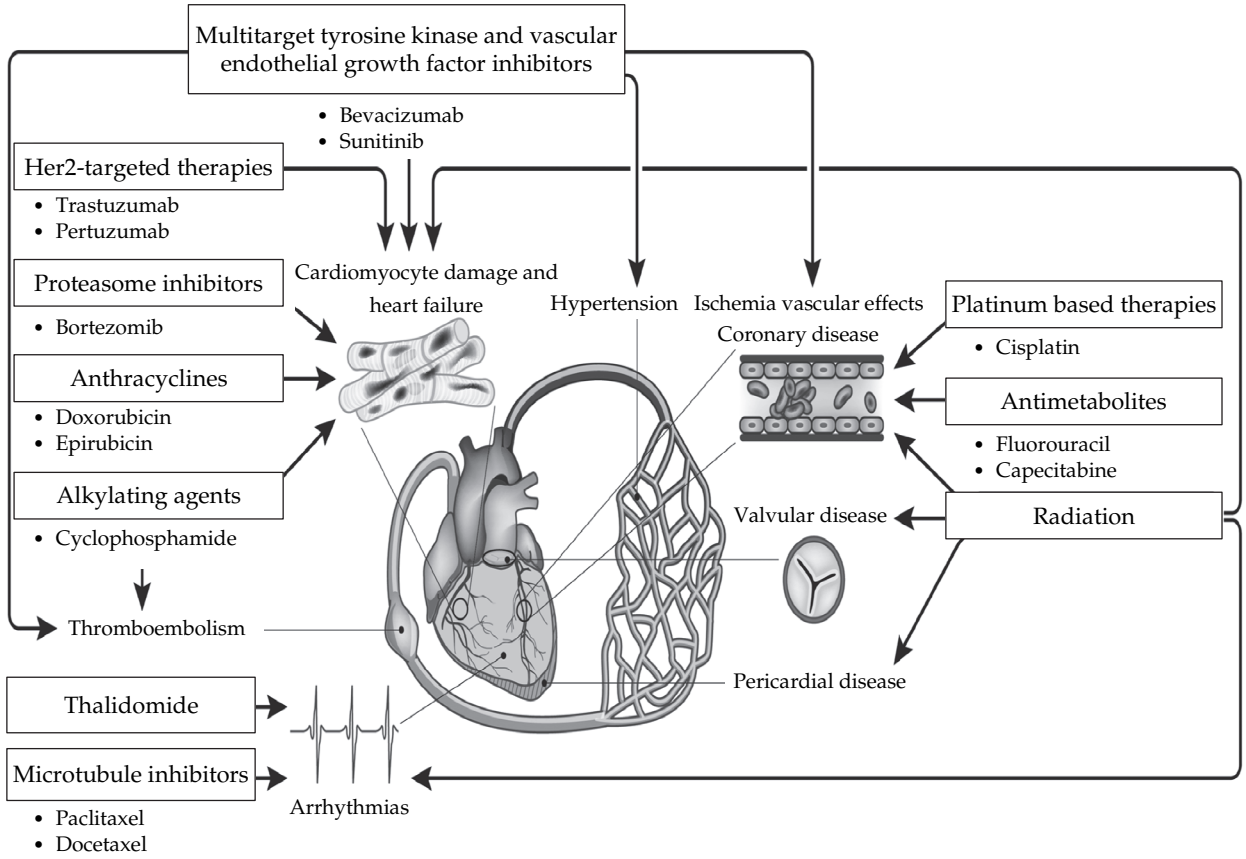
Parallelamente si è assistito, nella medesima popolazione, a un aumento della mortalità e della morbidità per cause cardiovascolari, conseguenza evidente del danno cardiaco dei chemioterapici tradizionali e dei nuovi farmaci biologici (target-therapies). La tossicità cardiovascolare dei farmaci chemioterapici è un'entità nota già a partire dal 1960 quando, in concomitanza con la vasta diffusione delle antracicline, è stata per la prima volta evidenziata la correlazione tra tali farmaci e l'insorgenza di scompenso cardiaco congestizio [2].

La cardiotossicità da chemioterapici, nota nella

letteratura anglosassone come *cancer therapeutics-related cardiac dysfunction* (CTRCD)[3], consiste in uno spettro di complicanze che vanno dallo sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra, subclinica o sintomatica, all'ischemia miocardica, all'ipertensione, alla comparsa di aritmie ed all'allungamento dell'intervallo QT (**Figura 1**). Il tempo di comparsa delle alterazioni cardiache dalla somministrazione delle chemioterapie è variabile, come pure è variabile la persistenza delle anomalie indotte, potendo verificarsi in alcuni pazienti un recupero parziale o totale e, in altri, l'irreversibilità del danno cardiaco[4,5].

Figura 1

Panoramica degli effetti sull'apparato cardiovascolare indotti dalla chemioterapia e dalla radioterapia.



Oltre alla valutazione clinica completa, le due metodiche diagnostiche più utilizzate per la diagnosi di CTRCD sono l'ecocardiografia e il dosaggio dei due principali biomarcatori cardiaci, la troponina e i peptidi natriuretici.

Tradizionalmente, la tossicità cardiaca subclinica è stata rilevata valutando la riduzione di frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) con l'uso di ecocardiografia o altre metodiche di imaging. Anche se utile, questa strategia è però limitata da due fattori: 1) vi è già danno miocardico significativo quando il calo della FEVS è ancora non evidente; 2) l'imaging è costoso, richiede tempo ed è poco pratico quando viene utilizzato come modalità di screening.

I biomarcatori cardiaci recentemente sono stati molto studiati come precoci rivelatori di tossicità cardiaca da terapie antitumorali, pertanto per una

diagnosi precoce di tossicità miocardica il dosaggio dei biomarcatori cardiaci è diventato una strategia alternativa al controllo routinario con ecocardiografia. Numerosi studi hanno dimostrato come dosaggi elevati di troponina e di peptide natriuretico di tipo B dopo il trattamento del cancro sono significativamente associati a insufficienza cardiaca e disfunzione ventricolare sinistra asintomatica.

Negli ultimi anni, alcuni altri potenziali biomarcatori subclinici emergenti della CTRCD hanno attirato l'attenzione. È stato dimostrato, ad esempio, che la proteina C-reattiva e ST2, un membro della famiglia dei recettori dell'interleuchina 1, sono associati alla CTRCD dopo chemioterapia e radiazioni. La galectina-3, le mieloperossidasi (MPO), il fattore di crescita placentare, il fattore di crescita e differenziazione 15 (Growth Differentiation Factor 15, GDF15) e alcuni microRNA hanno un potenziale valore nella previsione della CTRCD.

LA DIAGNOSI DI CARDIOTOSSICITÀ

Diverse terminologie e definizioni sono state precedentemente proposte per descrivere lo spettro di CTRCD, portando a incongruenze diagnostiche e gestionali. La necessità di armonizzare queste definizioni è stata affermata e riconosciuta, e ha portato alla recente definizione da parte delle linee guida ESC 2022 [3] (**Tabella 1**).

Tabella 1

Definizione di tossicità cardiovascolare correlata al trattamento chemioterapico.

CTRCT sintomatica	
Molto severa	HF che richiede supporto inotropo, supporto circolatorio meccanico o considerazione del trapianto
Severa	Ricovero per HF
Moderata	Necessità di intensificazione ambulatoriale della terapia diuretica e sintomi di HF
Lieve	Lievi sintomi di HF, nessuna intensificazione della terapia

CTRCT asintomatica	
Severa	Riduzione della LVEF < 40%
Moderata	Riduzione della LVEF di ≥ 10 punti percentuali con LVEF del 40-49% o Riduzione della LVEF di < 10 punti percentuali con LVEF del 40-49% e riduzione relativa del GLS > 15% rispetto al basale o aumento dei biomarcatori cardiaci
Lieve	LVEF ≥ 50% e riduzione relativa del GLS del >15% rispetto al basale e/o aumento dei biomarcatori cardiaci

Tecniche di imaging

Le metodiche di imaging cardiaco sono ampiamente utilizzate nei pazienti da sottoporre o sottoposti a terapie oncologiche (chemioterapie, radioterapia mediastinica o su emitorace sinistro) allo scopo di evidenziare la cardiotossicità indotta da tali trattamenti.

L'ecocardiografia transtoracica (TTE) è la tecnica di imaging più utilizzata per la stratificazione del rischio basale in quanto fornisce una valutazione quantitativa della funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sx, LVEF) e ventricolare destra (RVEF), della funzione diastolica, della pressione arteriosa sistolica polmonare (PAPs) e di eventuale malattia pericardica, che possono tutte influenzare le decisioni terapeutiche [6].

La LVEF è stata il primo parametro preso in considerazione per evidenziare lo sviluppo di cardiotossicità da trattamenti chemioterapici. Il riscontro

di una ridotta LVEF può essere associato alla presenza di sintomi e/o segni di scompenso cardiaco e in questo caso si tratta di cardiotossicità clinicamente manifesta. Tuttavia, la cardiotossicità da trattamenti antitumorali può manifestarsi anche in modo subclinico e, in questo contesto, ha assunto un ruolo la valutazione degli indici di deformazione miocardica (strain, strain rate) ottenibili mediante ecocardiografia speckle-tracking [7].

Le più recenti linee guida ESC consigliano di eseguire il calcolo della LVEF mediante ecocardiografia tridimensionale (Eco 3D). Nei pazienti con qualità dell'immagine inadeguata all'ecocardiografia transtoracica, possono essere utilizzati agenti di contrasto che permettono di migliorare la valutazione della funzione e dei volumi del ventricolo sinistro [3].

In alternativa, in soggetti con finestre ecocardiografiche di scarsa qualità, quando disponibili, possono essere utilizzate altre metodiche di imaging, quali la risonanza magnetica (CMR) o tecniche di medicina nucleare (MUGA). La CMR è attualmente considerata il gold standard per le valutazioni della frazione di eiezione (sinistra e destra).

Strategie di diagnosi precoce: 2D strain

Metodiche di ecocardiografia avanzata come lo speckle tracking bidimensionale (2D STE), consentono la valutazione degli indici di deformazione miocardica (strain e strain rate) che rappresentano parametri più sensibili della LVEF per la diagnosi di cardiotossicità. La metodica 2D STE consente in maniera automatizzata e quantitativa la misurazione della deformazione miocardica sisto-diastolica a partire da immagini ecocardiografiche in scala di grigi. I vantaggi sono la non invasività, l'assenza di angolodipendenza che consente una maggiore accuratezza dei valori rispetto alla misurazione dello strain con il tissue Doppler imaging e la possibilità di essere eseguito durante esami ecocardiografici di routine [8, 9, 10].

Lo strain valutato mediante l'ecocardiografia 2D STE fornisce uno strumento importante per la diagnosi precoce di disfunzione miocardica nei pazienti trattati con chemioterapia. Una recente metanalisi di 21 studi effettuati a partire dal 2014 ha analizzato la sensibilità degli indici di deformazione (strain, strain rate e twist) nel rilievo della disfunzione ventricolare sinistra subclinica nei pazienti trattati con chemioterapia. Tutti i pazienti risultavano in terapia con antracicline in eventuale associazione ad altre terapie. L'alterazione dello strain precede la diminuzione della LVEF e persiste durante il trattamento. Nei pazienti in cui si verificava riduzione dello strain si sviluppava molto frequentemente un successivo deterioramento della LVEF [9].

I biomarcatori cardiaci

Per quanto riguarda l'utilizzo dei parametri bioumorali, la troponina cardiaca ed il brain natriuretic peptide (BNP) sono stati indagati nel corso di diversi studi per stabilirne il ruolo nell'identificazione precoce, la valutazione ed il monitoraggio della CTRCD [11].

La troponina oggi misurata in questo contesto è una proteina cardio-specifica ad alto peso molecolare presente nel miocardio, composta da tre subunità: la subunità I, che lega la F-actina, la subunità C che, attraverso il legame con gli ioni Ca2+, dà origine al processo di contrazione muscolare, e la subunità T, che lega la tropomiosina. A causa della specificità quasi assoluta per il tessuto miocardico e l'alta sensibilità, le troponine, T e I cardiache, sono i biomarcatori più usati per rilevare il danno miocardico nella pratica clinica [12, 13].

La troponina I (TnI) è un marcatore sensibile e specifico per la cardiotossicità da antracicline. Il suo ruolo predittivo per il successivo sviluppo di CTRCD è noto da almeno un decennio. In uno studio di Cardinale et al. su 703 pazienti affetti da neoplasia e sottoposti a chemioterapia ad alte dosi, sono stati monitorati i valori della TnI dopo ogni ciclo di chemioterapia e a distanza di 1 mese dalla stessa. Contemporaneamente è stata valutata la LVEF mediante ecocardiogrammi seriati (a 3-6-9-12 mesi dall'inizio del trattamento) per il rilievo di CTRCD. I risultati dello studio mostrano l'esistenza di una

correlazione tra i valori della troponina e gli eventi cardiaci, verificatisi a un anno dal termine della chemioterapia. Secondo tale studio, infatti, il biomarcatore possiede un valore predittivo positivo e negativo nei confronti dello sviluppo di CTRCD del 84% e del 99% rispettivamente [14, 15].

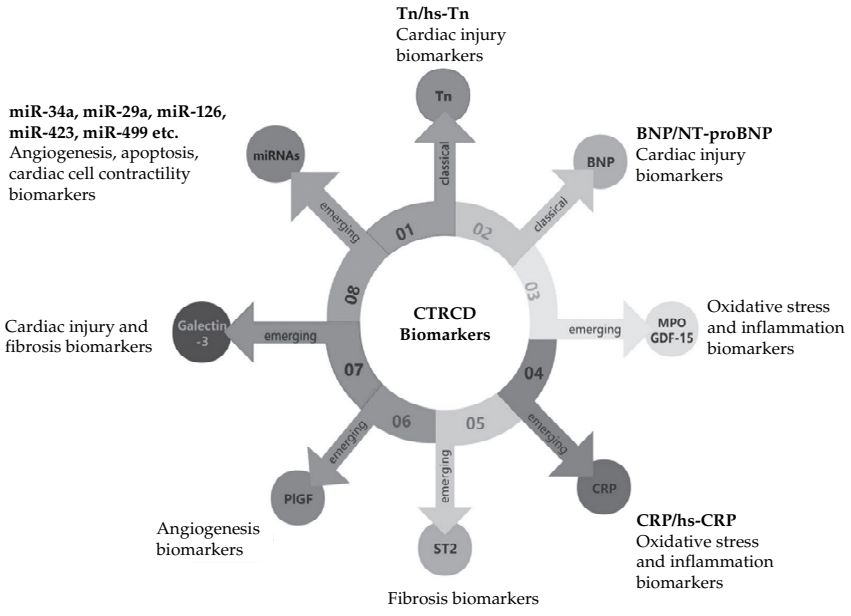
Per quanto riguarda il BNP e l'NT-proBNP, il cui ruolo è stato investigato in diversi piccoli studi, c'è discordanza circa il ruolo nell'identificazione precoce di CRTCD. In un piccolo studio retrospettivo eseguito su 71 pazienti sottoposti a terapia con antracicline ad alte dosi, quelli con persistenti elevazioni del BNP a 72 ore dopo l'infusione del chemioterapico sviluppavano a 12 mesi un peggioramento della funzione ventricolare sinistra e degli indici di funzione sistolica con una riduzione della LVEF. Al contrario, uno studio su 100 pazienti ha dimostrato che gli aumenti transitori di NT-proBNP rilevati in 13 pazienti precocemente durante il trattamento con antracicline, non correlavano con lo sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra a medio e lungo termine [16, 17].

L'informazione fornita da misurazioni del BNP e NT-proBNP nella valutazione della cardiotossicità rimane ancor oggi di difficile interpretazione: la diversità dei dati in letteratura, la dimensione del campione insufficiente, l'eterogeneità della popolazione studiata e la differente valutazione cardiologica (tramite indici di disfunzione sistolica in alcuni, diastolica in altri e raramente di entrambe) rendono il confronto dei risultati dei diversi studi piuttosto complesso. Ulteriori studi prospettici e su popolazioni più ampie consentiranno di definire meglio se il dosaggio del BNP possa essere una strategia preventiva efficace, ma allo stato attuale manca per questo ormone una chiara evidenza di validità come marcatore precoce di cardiotossicità [18].

Negli ultimi anni, alcuni altri potenziali biomarcatori subclinici emergenti della CTRCD hanno attirato l'attenzione. È stato dimostrato che la proteina C-reattiva e ST2 sono associate alla CTRCD dopo chemioterapia e radiazioni. La galectina-3, le mieloperossidas, il fattore di crescita placentare, il GDF15 e alcuni microRNA hanno un potenziale valore nella previsione della CTRCD [19, 20] (**Figura 2**).

Figura 2

Biomarcatori tradizionali ed emergenti di CTRCT. Biomarcatori tradizionali: Tn e BNP. Biomarcatori emergenti: MPO, GDF-15, CRP, ST2, PlGF, galectina-3 e miRNA



La mieloperossidasi (MPO), un enzima secreto principalmente dai neutrofili, svolge un ruolo vitale nella patogenesi dell'aterosclerosi, dello scompenso cardiaco, dell'ipertensione e di altre malattie cardiovascolari. L'MPO elevato di solito indica un alto rischio di malattie cardiovascolari e una prognosi infausta. È, inoltre, un fattore predittivo indipendente della mortalità a 1 anno nei pazienti con scompenso acuto. L'iperattivazione di MPO porta a infiammazione e stress ossidativo a livello cellulare. Poiché lo stress ossidativo svolge un ruolo chiave nella progressione della CTRCD, l'MPO è recentemente emerso come il biomarcatore più promettente per la diagnosi precoce di cardiotossicità [21].

La proteina C-reattiva (CRP) è una proteina di fase acuta che viene secreta dal fegato durante l'infiammazione e la cui espressione è regolata dall'interleuchina-6 e dal fattore di necrosi tumorale α. Un elevato livello sierico di CRP (> 10 mg/L) può predire la mortalità dei pazienti con scompenso cardiaco acuto un anno dopo la dimissione. La CRP ad alta sensibilità (hs-CRP) è un fattore predittivo indipendente di una prognosi sfavorevole per i pazienti con scompenso cronico. La hs-CRP è recentemente emersa come un potenziale biomarcatore economico, prontamente disponibile e facilmente ripetibile per l'identificazione di precoce CTRCD. Onitilo et al. hanno monitorato la cardiotossicità durante il trattamento con trastuzumab in 54 pazienti con carcinoma mammario Her-2 positivo che avevano ricevuto la chemioterapia standard. Quando il livello di hs-CRP era ≥ 3 mg/L, sensibilità e specificità erano rispettivamente del 92,9 e del 45,7%. Il valore predittivo negativo di hs-CRP per i pazienti con livelli normali (hs-CRP < 3 mg/L) è stato del 94,1%. Ciò suggerisce che nella maggior parte dei pazienti con livelli normali di hs-CRP si può escludere il rischio di una futura riduzione della LVEF, mentre i pazienti con livelli anormali di hs-CRP devono essere strettamente monitorati [22].

ST2, un membro della famiglia dei recettori dell'interleuchina 1, è altamente espresso quando le cellule muscolari cardiache sono sottoposte a stress meccanico. La forma recettoriale solubile di ST2 (sST2) è presente nella circolazione umana ed è un indicatore efficace dell'estensione del danno delle cellule miocardiche e della fibrosi. I livelli di sST2 sono strettamente associati alla mortalità a lungo termine nei pazienti con scompenso. Pochi studi hanno affrontato il valore predittivo di ST2 per CTRCD [23, 24]. Sawaya et al. hanno seguito 81 pazienti con carcinoma mammario Her-2-positivo trattati con antracicline, seguite da taxani e trastuzumab o radiazioni per 15 mesi. I livelli di ST2 erano superiori ai normali valori sierici di riferimento al basale, ma non sono cambiati significativamente durante il periodo di follow-up [12].

La galectina-3, un membro della famiglia delle lectine leganti i beta-galattosidi, è coinvolta nell'insorgenza e nello sviluppo di fibrosi cardiaca, HF e aterosclerosi [25]. La galectina-3 è sovraregolata nelle cellule tumorali e promuove la progressione e le metastasi del cancro. Gli inibitori della galectina-3 possono bloccare efficacemente la crescita e le metastasi dell'adenocarcinoma polmonare e aumentare l'efficacia della immunoterapia. In studi animali, la disfunzione cardiaca indotta dalla doxorubicina è stata accompagnata da un massiccio accumulo di galectina-3 e la funzione cardiaca è migliorata quando la galectina-3 è stata inibita [26]. La galectina-3 può diventare, pertanto, non solo un marcatore, ma anche un nuovo bersaglio terapeutico per il cancro e la CTRCD [27, 28].

Altri biomarcatori sono recentemente emersi, ma il loro potenziale richiede ulteriori conferme in ampi studi prospettici.

Attualmente, i biomarcatori classici hanno buone sensibilità e specificità, basso costo e forniscono dati quantificabili e riproducibili [29]. Un gran numero di studi ha confermato che i marcatori classici possono prevedere il rischio di CTRCD e guidare ulteriori trattamenti. I biomarcatori emergenti sono coinvolti in molti processi biologici ed il loro utilizzo può migliorare ulteriormente l'utilità dei biomarcatori più tradizionali nella gestione della CTRCD.

CONCLUSIONI

La cardiotossicità da chemioterapici è responsabile di un aumento della mortalità e della morbilità per cause cardiovascolari nei pazienti con neoplasia.

L'ecocardiografia, attualmente, è lo strumento di imaging più comunemente utilizzato per rilevare la CTRCD nella pratica clinica; è una tecnica non invasiva, altamente ripetibile, semplice e sicura. LVEF è l'indicatore di funzione cardiaca più utilizzato in ecocardiografia e può prevedere in modo indipendente la mortalità a breve e lungo termine di CTRCD. Tuttavia, un danno miocardico subclinico può non essere rilevato con una riduzione della LVEF.

Per questo, altre metodiche ecocardiografiche, come il GLS possono rilevare alterazioni miocardiche precoci causate dal trattamento chemioterapico.

Infine, la tossicità cardiaca può essere monitorata utilizzando marcatori ematici di routine; la maggior parte degli studi clinici sulla previsione della CTRCD precoce si è concentrata sui biomarcatori tradizionali, hs-Tn e BNP/NT-ProBNP, con pochi studi ancora disponibili su marcatori emergenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Miller K, Nogueira L, Mariotto A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019; 69: 363-685.
2. Ewer M, Lippman S. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. J Clin Oncol 2005; 23: 2900-2902.
3. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J 2022 Nov 1; 43(41): 4229-4361.
4. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2014; 27(9): 911-939.
5. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. Circ Res 2016 Mar 18; 118(6): 1008-1020.
6. Kang Y, Scherrer-Crosbie M. Echocardiography Imaging of Cardiotoxicity. Cardiol Clin 2019 Nov; 37(4): 419-427.
7. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. Circ Cardiovasc Imaging 2009; 2(5): 356-364.
8. Marwick TH, Leano RL, Brown J, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. JACC Cardiovasc Imaging 2009; 2(1): 80-84.
9. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K, Plana J, Woo A, Marwick T. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. J Am Coll Cardiol 2014 Jul 1; 63 (25 Pt A): 2751-2768.
10. Perez IE, Taveras Alam S, Hernandez GA, Sancassani R. Cancer therapy-related cardiac dysfunction: an overview for the clinician. Clin Med Insights Cardiol 2019 Jul 29; 13: 1179546819866445.
11. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. Heart (2015) 101: 187-1878.
12. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. Circ Cardiovasc Imaging 2012; 5(5): 596-603.
13. Fallah-Rad N, Walker JR, 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 Cardiol 2011; 57: 2263-2270.
14. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. Prog Cardiovasc Dis 2010; 53(2): 121-129.
15. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation 2015; 131: 1981-1988.
16. D'Errico MP, Grimaldi L, Petruzzelli MF, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide plasma levels as a potential biomarker for cardiac damage after radiotherapy in patients with left-sided breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 Feb 1; 82(2): e239-246.
17. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. Eur J Heart Fail 2020; 22: 350-361.
18. Xinxin Zhang, Yuxi Sun, Yanli Zhang, et al. Cardiac Biomarkers for the Detection and Management of Cancer Therapy-Related Cardiovascular Toxicity. J Cardiovasc Dev Dis 2022 Nov; 9(11): 372.
19. Huiyu Xiao, Xiaojie Wang, Shuang Li, Ying Liu, Yijie Cui and Xiaoqin Deng. Advances in Biomarkers for Detecting Early Cancer Treatment-Related Cardiac Dysfunction Front Cardiovasc Med 2021 Nov 10; 8: 753313.
20. Hopkins AM, Rowland A, Kichenadasse G, et al. Predict-

ing response and toxicity to immune checkpoint inhibitors using routinely available blood and clinical markers. Br J Cancer 2017; 117: 913-920.
21. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. Clin Chem 2010: 56: 944-951.
22. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV, Liang H, Berg RL, Doi SAR. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a biomarker for trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive early-stage breast cancer: a pilot study. Breast Cancer Res Treat 2012; 134: 291-298.
23. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 2174-2179.
24. Aula H, Skyttä T, Tuohinen S, et al. ST2 levels increased and were associated with changes in left ventricular systolic function during a three-year follow-up after adjuvant radiotherapy for breast cancer. Breast 2020; 49: 183-186.
25. Kuster N, Huet F, Dupuy A-M, et al. Multimarker approach including CRP, sST2 and GDF-15 for prognostic stratification in stable heart failure. ESC Heart Fail 2020; 7: 2230-2239.
26. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, Ho JE, Liu F-T, de Boer RA. Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: an update. Theranostics 2018; 8: 593-609.
27. Li Y-S, Li X-T, Yu L-G, Wang L, Shi Z-Y, Guo X-L. Roles of galectin-3 in metabolic disorders and tumor cell metabolism. Int J Biol Macromol 2020; 142: 463-473.
28. Tian Y, Lv W, Lu C, Jiang Y, Yang X, Song M. Galectin-3 inhibition attenuates doxorubicin-induced cardiac dysfunction by upregulating the expression of peroxiredoxin-4. Can J Physiol Pharmacol 2020; 98: 700-707.
29. Frères P, Bouznad N, Servais L, et al. Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients. BMC Cancer 2018; 18: 102.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott.ssa Maria Grazia Delle Donne
U.O. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
Via Paradisa, 2 – 56124 – Pisa (PI)
Tel + 39 339 79 56 125
E-mail: mgdd@virgilio.it

Farmaci antineoplastici e tossicità cardiovascolare

Antineoplastic drugs and cardiovascular toxicity

Serena Barachini, PhD [1]; Sandra Ghelardoni, PhD [2]; Rosalinda Madonna, MD, PhD [3]

[1] *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Laboratorio di Terapia Cellulare, Università di Pisa, Pisa*
[2] *Dipartimento di Patologia, Laboratorio di Biochimica, Università di Pisa, Pisa*
[3] *Dipartimento di Patologia, Divisione di Cardiologia, Università di Pisa, Pisa*

ABSTRACT

Con il miglioramento della prognosi associate al cancro, grazie ai progressi delle terapie antitumorali, stiamo assistendo a un crescente aumento della mortalità e della morbilità dei sopravvissuti al cancro a causa dell'aumento degli effetti avversi cardiovascolari dei farmaci antineoplastici. Le complicanze cardiovascolari più comuni delle terapie antineoplastiche comprendono l'ischemia miocardica, l'ipertensione arteriosa, le aritmie e la disfunzione del ventricolo sinistro che culmina nell'insufficienza cardiaca. La tossicità è dovuta dal fatto che gli stessi bersagli tumorali interessati dai farmaci sono presenti anche nelle cellule normali del sistema cardiovascolare. In questo articolo verranno trattati i quadri clinici e i principali meccanismi implicati nella tossicità cardiovascolare indotta da farmaci antineoplastici, tra cui lo stress ossidativo, l'infiammazione, l'immunotrombosi e l'iperattivazione delle vie di segnalazione associate ai fattori di crescita.

Parole chiave: Cardiotossicità; Tossicità vascolare; Antracicline; Inibitori delle tirosin chinasi; HER2; Inibitori del proteasoma; Platino; Antimetaboliti; Inibitori dei microtubuli.

With the improvement of cancer prognosis thanks to advances in antitumor therapeutic protocols, we are witnessing a growing increase in the mortality and morbidity of cancer survivors due to increased cardiovascular adverse effects of antineoplastic drugs. The most common cardiovascular complications of antineoplastic therapies include myocardial ischemia, arterial hypertension, arrhythmias, and left ventricular dysfunction, culminating in heart failure. The toxicity is given by the fact that the same tumor targets affected by the drugs are also expressed in the normal cells of the cardiovascular system. In this article, we address the clinical features and main mechanisms implicated in antineoplastic drug-induced cardiovascular toxicity, including oxidative stress, inflammation, immunothrombosis and signaling pathways induced by growth factors.

Key words: *Cardiotoxicity; Vascular toxicity; Anthracyclines; Tyrosine kinase inhibitors; HER2; Proteasome inhibitors; Platinum; Antimetabolites; Microtubule inhibitors.*

Lista delle abbreviazioni

ROS, reactive oxygen species
GFs, growth factors
VEGF, vascular endothelial growth factor
EGF, epidermal growth factor
PDGF, platelet-derived growth factor
PDGFR, PDGF receptor
FGF, fibroblast growth factor
IGF, insulin-like growth factor
TGF-β, transforming growth factor-beta
PI3K, phosphoinositide-3-kinase;
AKT, protein kinase B
PLCγ, phospholipase-Cγ;
PKC, protein kinase C;
MEK, mitogen-activated protein kinase;
eNOS, endothelial nitric oxide synthase;
MAPK, mitogen-activated protein kinase;
FAK, focal adhesion kinase;
ERK, extracellular-regulated kinase;
SHB, Src homology 2 domain defective protein
FAK, focal adhesion molecule

DOI 10.17473/1971-6818-2023-2-5

ISSN 1971-6818 EISSN 2704-9957

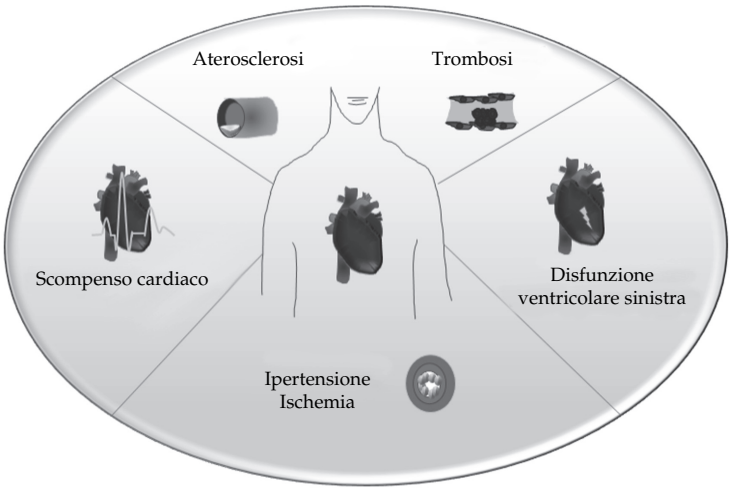
EGFR, EGF receptor
PDK1, 3-Phosphoinositide-dependent protein kinase-1
JAK, janus kinase
STAT, *signal* transducer and activator of transcription
FGFR, FGF receptor
PIP, Phosphatidylinositol phosphate
ADAMTS13, metalloproteinase with thrombospondin motifs 13
VTE, venous thromboembolism
TF, tissue factor
CRP, C-reactive protein
IL, interleukin
TNFα, tumor necrosis factor-alpha
NF– κB, nuclear factor κB
ICAM, intercellular adhesion molecule
VCAM, vascular cell adhesion molecule
DAMPs, damage-associated molecular pattern molecules
TLR4, toll like receptor 4
QTc, corrected QT Interval
ATP, adenosine triphosphate
CaMKII, calcium–calmodulin (CaM)-dependent protein kinase II
BCR-ABL, breakpoint cluster region-Abelson
TFEB, transcription factor EB
TKIs, tyrosine kinase inhibitors
VEGFi, VEGF inhibitors
ET-1, endothelin 1
wWF, von Willebrand factor
t-PA, tissue plasminogen activator
5-FU, 5-fluorouracil
AMI, acute myocardial infarction
eNOS, endothelial nitric oxide synthase
VSMCs, vascular smooth muscle cells
LVD, left ventricular dysfunction
LVEF, left ventricular ejection fraction
HF, heart failure
HER2, human epidermal growth factor receptor 2
AMPK, 5'-adenosine monophosphate (AMPK)-activated protein kinase

INTRODUZIONE

Con il miglioramento della prognosi associate al cancro, grazie ai progressi nei protocolli di trattamento antitumorali, stiamo assistendo ad un crescente aumento della mortalità e della morbilità dei sopravvissuti al cancro a causa dell'aumento degli effetti avversi cardiovascolari dei farmaci antineoplastici. I malati di cancro molto spesso presentano diversi fattori di rischio cardiovascolare come invecchiamento, fumo, obesità, diabete, dislipidemia, assunzione di alcool e infiammazione, che indicano l'esistenza di un terreno comune tra cancro e malattie cardiovascolari. Questi stessi fattori di rischio aumentano la suscettibilità allo sviluppo di complicanze cardiovascolari indotte dai farmaci antineoplastici. L'ischemia miocardica, l'ipertensione arteriosa, le aritmie e la disfunzione ventricolare sinistra (DVS), che culmina nell'insufficienza cardiaca (IC), sono le complicanze cardiovascolari più comuni dei farmaci antineoplastici (**Figura 1**).

Figura 1

I farmaci chemioterapici possono provocare tossicità cardiovascolare, determinando una serie di complicanze, come la disfunzione ventricolare sinistra, l'insufficienza cardiaca, l'ischemia miocardica, l'ipertensione arteriosa, le aritmie, l'allungamento dell'intervallo QTc e le sindromi coronariche acute.



La tossicità è dovuta al fatto che i bersagli tumorali che i farmaci colpiscono sono espressi anche nelle cellule normali del sistema cardiovascolare. In questo articolo, discutiamo le caratteristiche cliniche e i principali meccanismi implicati nella tossicità cardiovascolare indotta da farmaci antineoplastici, tra cui lo stress ossidativo, l'infiammazione, l'immunotrombosi e l'iperattivazione delle vie di segnalazione associate ai fattori di crescita.

Principali meccanismi molecolari implicati nella tossicità cardiovascolare indotta da farmaci antineoplastici

a) *Stress ossidativo*

L'eccessiva esposizione a terapie antineoplastiche, come la radioterapia e i farmaci, può aumentare la produzione di radicali liberi, i quali a loro volta causano danno ai lipidi, alle proteine e agli acidi nucleici [1]. L'ossigeno molecolare (O2), essenziale per la vita, è il più potente agente ossidante per le cellule: la sua configurazione elettronica favorisce la riduzione anche al di fuori delle vie metaboliche convenzionali, soprattutto in presenza di un elevato flusso di elettroni come nella catena respiratoria, aumentando la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS).

Le ROS sono composti che contengono un atomo di ossigeno con uno o più elettroni non appaiati. Questi includono molecole che sono radicali liberi, come l'anione superossido, il radicale idrossilico, il radicale idroperossilico e l'ossigeno singoletto, oltre a composti non radicalici come il perossido di idrogeno [2].

Poiché l'ossigeno molecolare (O_2) è un potente agente ossidante, può accettare elettroni nel suo orbitale, a causa della perdita di elettroni che si verificano in diverse reazioni di trasferimento di elettroni durante la catena respiratoria. Questa riduzione induce la formazione del primo radicale, l'anione superossido (O_2-), che è instabile in soluzione acquosa e, in condizioni acide, può essere protonato a HO_2. La dismutazione spontanea o catalitica, ad opera della superossido dismutasi, di queste due forme chimiche porta alla formazione di perossido di idrogeno (H_2O_2), che può diffondere attraverso le membrane cellulari e generare altri ROS come il radicale ossidrile (OH), in presenza di ioni Fe e Cu solita-

mente presenti in vari enzimi mitocondriali, attraverso la reazione di Fenton [3-4].

In condizioni fisiologiche, vengono prodotte basse concentrazioni di ROS durante i processi cellulari, inclusa la catena respiratoria e altri sistemi proteici, durante la respirazione aerobica o durante i processi infiammatori. Le ROS sono molecole di segnalazione nelle cellule e promuovono diversi processi, come la contrazione muscolare, la regolazione del tono vascolare, la differenziazione cellulare e l'apoptosi. Inoltre, non solo determinano il "burst" respiratorio con attività battericida e batteriostatica dell'esplosione ossidativa, ma sono anche coinvolti nel processo naturale di invecchiamento dell'organismo [2].

Nella cellula, l'equilibrio tra la produzione e l'eliminazione dei radicali liberi è regolato dal sistema scavenger del glutatione, il quale consente una produzione controllata di ROS. Tuttavia, un'eccessiva esposizione a raggi UV, stress cronico, intenso esercizio fisico, diete ipercaloriche o agenti citotossici ecome i farmaci antineoplastici possono aumentare la produzione di radicali liberi, i quali a loro volta provocano danni ai lipidi, alle proteine e agli acidi nucleici [2].

b) *Fattori di crescita*

I fattori di crescita (FC) sono molecole in grado di promuovere o rimodellare la crescita e il differenziamento cellulare. La maggior parte di essi sono peptidi o proteine e si legano ai recettori sulla superficie cellulare [5]. Nel cancro, svolgono un ruolo chiave nel promuovere l'angiogenesi, la sopravvivenza delle cellule tumorali, la loro motilità e la formazione di metastasi. Esempi di fattori di crescita associate a recettori tirosin-chinasici sono il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), il fattore di crescita epidermico (EGF), il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF) e i fattori di crescita simili all'insulina (IGF) I e II.

Il PDGF, insieme al fattore di crescita trasformante-beta (TGF-beta), viene rilasciato dalle piastrine durante l'infiammazione, con lo scopo di attrarre macrofagi e neutrofili. Il VEGF è secreto dai macrofagi e dalle cellule endoteliali e promuove l'angiogenesi. I macrofagi secernono anche EGF, che induce i fibroblasti a sintetizzare l'enzima collagenasi. Nel cancro, un ruolo chiave è svolto da VEGF ed EGF a causa della loro capacità di promuovere l'angiogenesi, la sopravvivenza cellulare, la motilità cellulare e di inibire l'apoptosi [5].

I FC si legano ai recettori della tirosina chinasi sulla superficie cellulare. Di conseguenza, attivano percorsi che includono la fosforilazione delle tirosine. La cascata fosfoinositide-3-chinasi (PI3K)/proteina chinasi B (AKT) è uno dei trasduttori di segnale più attivati, e svolge un ruolo chiave nella promozione della crescita tumorale. Quando attivato, PI3K può fosforilare e attivare AKT, una serina/treonina proteina chinasi. Questo percorso, tramite fattori nucleari, promuove la sopravvivenza cellulare, la motilità cellulare e l'angiogenesi e inibisce l'apoptosi.

La famiglia VEGF contiene diverse isoforme umane tra cui VEGF-A (noto come VEGF), VEGF-B, VEGF-C e VEGF-D. Possono legarsi ai recettori tirosina chinasini cellulari per il VEGF e le isoforme 1-3. Le isoforme 1 e 2 sono presenti sulle cellule endoteliali vascolari e modulano l'angiogenesi, rispettivamente inibendola o promuovendola [6]. I recettori attivano le seguenti vie di segnalazione: le cascate TSAd (T cell-specific adaptor protein, proteina adattatrice specifica per cellule T)-Src-PI3K/AKT1/survivin e Bcl-xl/Bcl-2 che migliorano la sopravvivenza, la cascata fosfolipasi-Cγ (PLCγ)/protein chinasi C (PKC)/ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS) che aumenta la permeabilità della membrana, la cascata chinasi proteica attivata dal mitogeno (MEK)/chinasi regolata extracellulare (ERK) che promuove la proliferazione ed infine la cascata NCK-P53/chinasi proteica attivata dal mitogeno (MAPK)/proteina difettosa del dominio di omologia 2 Src (SHB)/molecola di adesione focale (FAK)-paxillina che favorisce la migrazione delle cellule endoteliali tumorali [6-8].

Il recettore EGF (EGFR) è una glicoproteina transmembrana di 170 kDa con attività tirosin-chinasica,

ampiamente espressa nei tessuti normali. Quando l'EGF si lega al suo recettore, vengono attivate varie cascate di segnalazione a valle, tra cui Ras/Raf/MEK/ERK/MAPK, PI3K/3-Phosphoinositide-dipendente protein chinasi-1(PDK1)/Akt e janus chinasi (JAK)/segnale trasduttore e attivatore della trascrizione (STAT) che promuovono rispettivamente la proliferazione cellulare, la sopravvivenza cellulare e la formazione di metastasi [9].

La famiglia dei PDGF è costituita da cinque isoforme dimeriche funzionali (PDGF-AA, BB, –AB, CC e DD) che sono formate dalla combinazione di quattro catene polipeptidiche (PDGF-A, B, C e –D). Il recettore PDGF ha due isoforme, PDGFRα e β, che attivano le seguenti cascate: PI3K/Akt, Jak/STAT, TGFbeta e le vie delle metalloproteine della matrice che promuovono la crescita e la formazione di metastasi tumorali, l'angiogenesi e la crescita del tumore, e la cascata Ras/MAPK che regola la crescita cellulare e il metabolismo [10].

Gli FGF sono costituiti da una grande famiglia di fattori di crescita, la maggior parte dei quali sono peptidi segnale. Si legano a sette isoforme dei recettori della tirosina chinasi, inducendo la dimerizzazione del recettore e attivando per fosforilazione la cascata PI3K/Akt, la segnalazione del substrato 2α/MAPK del recettore FGF (FGFR) o la cascata PLCγ – Fosfatidilinositolo (PIP)2/IP3/PKC [11].

I fattori di crescita insulino-simili I e II sono proteine che si legano al recettore IGF-1 e ad altri recettori tirosin-chinasici come il recettore dell'insulina o il loro ibrido, avviando la complessa rete di cascate, governata dalla segnalazione PI3K/Akt e MAPK, che portano alla crescita cellulare e alla proliferazione [12].

c) *Infiammazione e immunotrombosi*

Studi clinici e prove di laboratorio supportano l'esistenza di una complessa interazione tra infiammazione, immunità innata e sistema della coagulazione nei pazienti sopravvissuti al cancro. È noto che il cancro genera uno stato protrombotico e il rischio di trombosi sembra essere più elevato nei pazienti con metastasi e/o fattori di rischio cardiovascolare preesistenti. Inoltre, la chemioterapia può indurre uno stato di ipercoagulabilità che è precursore di eventi tromboembolici.

Esistono ipotesi dell'esistenza di una potenziale connessione tra infiammazione vascolare ed eventi vascolari trombotici, e questa interazione è stata definita "immunotrombosi" [13-14]. L'interazione esiste in entrambe le direzioni, con il rilascio di citochine infiammatorie che attivano le piastrine e le cellule endoteliali ad assumere uno stato procoagulante [15]. Fattori come la produzione di microvescicole procoagulanti e fattore tissutale, nonché una diminuzione dei livelli di disintegrina e metalloproteinasi (ADMTS13, un regolatore delle dimensioni e della funzione del fattore von Willebrand), contribuiscono al verificarsi di eventi trombotici in presenza di infiammazione sistemica [16].

L'infiammazione della parete venosa è stata riconosciuta come un fattore significativo nello sviluppo di tromboembolia venosa (TEV). Ciò si verifica attraverso un meccanismo in cui l'infiammazione della parete del vaso avvia la formazione di un coagulo di sangue in una vena integra. Entrambi i sistemi di infiammazione e coagulazione sono interconnessi attraverso un percorso di attivazione comune. Il primo passo nella formazione di un coagulo di sangue è probabilmente l'attivazione di cellule endoteliali, piastrine e leucociti, che porta all'infiammazione e alla produzione di microparticelle. Queste attivano il sistema della coagulazione inducendo la produzione di fattore tissutale (TF). Pertanto, è altamente probabile che l'evento primario che innesca la formazione di TEV sia l'infiammazione della parete venosa [15].

Studi recenti hanno dimostrato una connessione tra TEV e vari marcatori di infiammazione, tra cui la proteina C-reattiva (CRP), l'interleuchina (IL)-6, IL-8 e il fattore di necrosi tumorale-alfa (TNFα). Queste molecole pro-infiammatorie contribuiscono allo sviluppo di uno stato pro-coagulante stimolando la produzione di fattori tissutali. Inoltre, evidenze emergenti suggeriscono che mediatori infiammatori come polifosfati e bradichinina possono attivare direttamente la cascata della coagulazione, in particolare

l'associazione tra polifosfati e fattore XII, portando all'avvio della via estrinseca della coagulazione [15].

Esistono prove che suggeriscono che i processi infiammatori contribuiscono allo sviluppo della cardiotossicità indotta dalla doxorubicina. Quando somministrata, la doxorubicina innesca il rilascio di mediatori dell'infiammazione come istamina, TNFα e interleuchine pro-infiammatorie da monociti e macrofagi. Queste citochine hanno recettori funzionali nel miocardio, che potenzialmente portano allo sviluppo di cardiomiopatia dilatativa. In uno studio sperimentale nei topi [17], è stato osservato che la doxorubicina causa la contrazione della milza e la persistente disregolazione della cicloossigenasi e del recettore-1 della lipoproteina a bassa densità ossidata simile alla lectina. Questa disregolazione si accompagna ad un aumento dell'infiammazione nel miocardio. Questi risultati indicano che la cardiotossicità indotta da doxorubicina comporta l'attivazione di vie infiammatorie e la conseguente infiammazione miocardica.

L'infiammazione svolge anche un ruolo significativo nella tossicità indotta da cisplatino, inclusa la cardiotossicità e la nefrotossicità. Il cisplatino può innescare una risposta infiammatoria inducendo la produzione di citochine e chemochine infiammatorie, come il TNFα, attraverso l'attivazione del fattore nucleare κB (NF-κB) [18]. Il TNFα, prodotto principalmente dalle cellule renali residenti, contribuisce al danno tissutale e alla morte delle cellule tubulari interagendo con i recettori del TNF, in particolare il TNFR2. Il TNFα attiva anche altre citochine pro-infiammatorie e promuove l'espressione di molecole di adesione, facilitando l'infiltrazione di cellule infiammatorie nei tessuti, tra cui la molecola di adesione intercellulare I (ICAM-I) e la molecola di adesione cellulare vascolare I (VCAM-I) [19]. Inoltre, il danno tissutale indotto dal cisplatino porta al rilascio di molecole di pattern molecolari associati al danno (DAMP), che attivano il recettore 4 (TLR4) e stimolano ulteriormente la produzione di chemochine e citochine. Varie cellule immunitarie, inclusi neutrofili, macrofagi, cellule T, cellule T regolatorie e cellule dendritiche, sono coinvolte nella tossicità da cisplatino [18]. Mentre i taxani inducono una risposta infiammatoria aumentando il TNFα e diminuendo i livelli di trombomodulina, il 5-Fluorouracile promuove uno stato protrombotico aumentando i livelli di citochine pro-infiammatorie [20].

Una comprensione più profonda di come l'infiammazione contribuisce a questi specifici scenari clinici può servire a due scopi importanti. In primo luogo, può aiutare a identificare gli approcci più efficaci per gestire queste condizioni. In secondo luogo, può fornire preziose informazioni per lo sviluppo di future strategie preventive. Questo è fondamentale perché i trattamenti esistenti con farmaci anticoagulanti non mirano specificamente all'infiammazione. Pertanto, comprendendo il ruolo dell'infiammazione, possiamo potenzialmente escogitare interventi che affrontino questo problema e migliorino la sopravvivenza dei pazienti.

Principali classi di farmaci antitumorali e loro meccanismo di tossicità cardiovascolare

Le principali classi di farmaci antitumorali che causano tossicità cardiovascolare sono: antracicline, antimetaboliti, inibitori dei microtubuli, inibitori del proteasoma, cisplatino, inibitori dell'angiogenesi (inibitori VEGF), anticorpi mirati a HER2 e inibitori della tirosin-chinasi. La tossicità cardiovascolare si manifesta attraverso eventi avversi, quali ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale, aritmie ventricolari, ipertensione polmonare, tromboembolia, insufficienza cardiaca, prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc), sindromi coronariche acute ed ischemia miocardica [21].

La tossicità cardiovascolare indotta da farmaci antineoplastici si distingue in due tipi: tipo I, rappresentato dalla tossicità vascolare e cardiaca prolungata che induce apoptosi e morte irreversibile della cellula endoteliale e del cardiomiocita, il tipo II rappresentato dalla tossicità vascolare e cardiaca transitoria che provoca danni reversibili principalmente rappresentati da disfunzione delle cellule endoteliali, cellule muscolari lisce vascolari e cardiomiociti [22]. Alcuni farmaci chemioterapici possono

esercitare entrambi i tipi di danno cardiovascolare o non rientrare in nessuna di queste categorie.

a) *Antracicline*

Le antracicline come la doxorubicina, la daunorubicina, l'epirubicina e l'idarubicina sono tra gli agenti antitumorali più attivi per un'ampia varietà di tumori solidi e neoplasie ematologiche, ma anche i farmaci chemioterapici più cardiotossici [23]. Inducono cardiotossicità di tipo 1, mentre il danno vascolare deriva da una combinazione di vari meccanismi cellulari e molecolari, che portano alla disfunzione endoteliale [24]. I meccanismi più importanti coinvolti nella tossicità cardiovascolare delle antracicline sono l'inibizione nelle cellule endoteliali e nei cardiomiociti dell'autofagia e della mitofagia, noti meccanismi di protezione della cellula [25]. In queste cellule, le antracicline possono interagire con la topoisomerasi 2, che a sua volta attiva la proteina p53 a causa del danno al DNA [26, 27-28]. La p53 può anche indurre disfunzione dei mitocondri. I mitocondri danneggiati si accumulano nelle cellule, aumentando la produzione di ROS. A livello endoteliale l'aumentata produzione di ROS induce la transizione endoteliale-mesenchimale, causando, a sua volta, la fibrosi perivascolare [24, 27, 29]. Un ulteriore meccanismo di danno è dato dall'interazione delle antracicline con la cardiolipina, abbondante nelle membrane dei mitocondri, che porta alla fosforilazione ossidativa, alla rottura dell'omeostasi del ferro e del calcio e all'aumento della produzione di ROS [30]. In aggiunta, la doxorubicina aumenta la produzione di interleuchine pro-infiammatorie e il pattern di espressione dei geni correlati all'infiammazione [31].

b) *Inibitori delle tirosin chinasi*

Gli inibitori delle tirosin chinasi sono una classe di chemioterapici che hanno come bersaglio la segnalazione dei recettori con attività tirosin chinasica. Alcuni di essi esercitano i loro effetti principalmente interferendo a livello del legame tra recettore e adenosina trifosfato (ATP) o con i substrati dei domini enzimatici; altre molecole interferiscono a livello del recettore contrastando il ligando che non è più in grado di interagire con il sito di legame o inibendone la dimerizzazione [32]. Gli inibitori delle tirosin chinasi di Bruton (acalabrutinib, zanubrutinib e ibrutinib) possono evocare la fibrillazione atriale, aumentando la fibrosi atriale e l'espressione della proteina chinasi II calcio-calmodulina dipendente (CaMKII) e generalmente alterando l'omeostasi del calcio nelle cellule atriali [33], o inibendo la Src chinasi C-terminus [34]. Questi effetti sono correlati all'inibizione della cascata PI3K-Akt, che può portare all'ipertensione arteriosa a causa della ridotta sintesi di ossido nitrico [35-36]. Le molecole che bersagliano le tirosin chinasi della regione del cluster breakpoint-Abelson (BCR-ABL), come dasatinib, ponatinib, imatinib e nilotinib, inducono ipertensione arteriosa polmonare attraverso un aumento della vasocostrizione polmonare ipossica e la disfunzione delle cellule endoteliali attraverso la produzione di ROS [37]. Inoltre, peggiorano le condizioni di stress del reticolo endoplasmatico e promuovono l'espressione di fattori pro-infiammatori [38].

c) *Agenti anti HER2*

ErbB2 appartiene alla famiglia dei recettori del fattore di crescita epidermico umano, che è bersagliato da molecole come trastuzumab, ado-trastuzumab, lapatinib e pertuzumab. Trastuzumab e pertuzumab sono anticorpi monoclonali che legano il recettore ai domini extracellulari mentre lapatinib è un inibitore dell'attività della tirosina chinasi [39]. Questi farmaci producono cardiotossicità di tipo II e alterano la funzione contrattile del cuore, la sopravvivenza cellulare, e la rigenerazione inibendo la segnalazione PI3K/Akt, MAPKs e Src/FAK [24, 40]. Pertanto, l'apoptosi viene bloccata, con conseguente aumento della produzione di ROS e rimozione inefficiente dei prodotti danneggiati [40]. L'inibizione del percorso neuregulin-1/ErbB4/ErbB2 può causare insufficienza cardiaca [41]. D'altra parte, alti livelli di catecolamine conseguente alla disfunzione ventricolare sinistra e la cosomministrazione di antracicline possono aumentare l'espressione di ErbB2 nei cardiomiociti e quindi la suscettibilità agli agenti anti-ErbB2 [42].

d) *Inibitori del proteasoma*

Bortezomib, carfilzomib e ixazomib sono inibitori del proteasoma che si legano competitivamente al sito attivo del proteasoma [43]. Gli effetti avversi cardiovascolari più comuni sono ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca, cardiomiopatia e necrosi miocardica [44]. Esercitano cardiotossicità e tossicità vascolare alterando il sistema ubiquitina-proteasoma e di conseguenza il ricambio proteico nelle cellule endoteliali e nei cardiomiociti [45]. Questi effetti sono mediati dalla via mucolipina1-calcineurina-fattore di trascrizione EB (TFEB)-p62 che, a sua volta, induce l'attivazione della via autofagica-lisosomiale cardiaca [46]. Inoltre, possono alterare il metabolismo dei mitocondri, riducendo il potenziale di membrana e la produzione di ATP e, quindi, compromettendo la funzione contrattile nel cuore [47]. La tossicità cardiovascolare è indotta dall'aumento dell'instabilità del proteoma e dall'alterazione della mitostasi; questi effetti possono essere revertiti attraverso agenti che inducono l'autofagia [48].

e) *Terapie basate sul platino*

Il cisplatino è un farmaco chemioterapico per un'ampia gamma di tumori solidi [19]. Blocca la trascrizione e la replicazione a causa del suo legame con il DNA. Gli eventi avversi cardiovascolari originati dal cisplatino possono includere ipertensione arteriosa, arteriopatia periferica, infarto acuto del miocardico e angina pectoris [49]. I meccanismi alla base del danno a livello del sistema cardiovascolare sono complessi e non completamente compresi. È noto che il cisplatino genera ROS, che alterano il sistema di difesa antiossidante della cellula, causando stress ossidativo, interruzione dell'omeostasi ionica e dello stato energetico della cellula, disfunzione mitocondriale, culminante nella disfunzione endoteliale e nell'insufficienza cardiaca [19, 50]. Oltre ai meccanismi sopra descritti, sono stati proposti altri meccanismi, tra cui la produzione di metaboliti tossici del cisplatino, l'induzione di danni al DNA nucleare e mitocondriale, la produzione di fattori infiammatori, che portano all'attivazione della cascata della caspasi e all'apoptosi dei cardiomiociti e delle cellule endoteliali [19, 50].

f) *Inibitori dell'angiogenesi*

Molecole come axitinib, sunitinib, bevacizumab, pazopanib, sorefanib e altre sono inibitori dell'angiogenesi che agiscono interferendo con la segnalazione del VEGF. L'interruzione della cascata del VEGF induce, quindi, tossicità cardiovascolare di tipo II che manifesta gli effetti avversi inducendo ipertensione arteriosa, tromboembolia, scompenso cardiaco, disfunzione del ventricolo sinistro, disfunzione microvascolare, rarefazione capillare indotta dal danno ai pericici [24, 42]. L'inibizione del signaling di VEGF da parte dei farmaci anti-angiogenici avviene a diversi livelli: il bevacizumab è un anticorpo che lega il VEGF-A, il sunitinib e il sorafenib inibiscono l'attività della tirosina chinasi associata al recettore di VEGF. Questi farmaci non sono specifici per il recettore del VEGF e possono ridurre l'attività di altre chinasi, in particolare la chinasi ribosomiale S6 e la creatina chinasi c-Kit [42]. L'alterazione dell'omeostasi vascolare, dovuta alla compromissione della segnalazione VEGF, è causata principalmente dalla riduzione della sintesi di ossido nitrico e dal rilascio di mediatori vasoattivi che aumentano l'instabilità della placca e quindi il tromboembolismo arterioso [51-52]. Il trattamento con inibitori dell'angiogenesi può indurre il prolungamento dell'intervallo QTc nell'elettrocardiogramma, aumentando quindi il rischio di aritmie ventricolari [52].

g) *Antimetaboliti*

Le fluoropirimidine sono composti analoghi strutturali delle basi azotate pirimidiniche. Esercitano la loro attività antitumorale inibendo la timidilato sintasi e, pertanto, la proliferazione cellulare [53]. La tossicità cardiovascolare esercitata dalle fluoropirimidine non è dovuta solo ai farmaci somministrati, ma anche ai metaboliti attivi prodotti e accumulati nei tessuti [24, 53]. Inducono effetti avversi cardiovascolari tra cui angina pectoris, palpitazioni e meno frequentemente infarto del miocardio e insufficienza cardia-

ca congestizia [53-54]. La tossicità vascolare è dovuta principalmente alla riduzione della sintesi di ossido nitrico, che favorisce la vasocostrizione e, quindi, la disfunzione vascolare. Altro meccanismo di tossicità vascolare è l'aumentata produzione di ROS, che attiva l'apoptosi e danneggia gli acidi nucleici, interferendo con la loro sintesi [54]. L'insieme di questi meccanismi, incluso l'aumento del fattore di von Willebrand, può promuovere la trombogenicità endoteliale [55].

h) *Inibitori dei microtubuli*

I taxani (paclitaxel, docetaxel e cabazitaxel) sono agenti antitumorali che agiscono come inibitori della mitosi e sono ampiamente utilizzati nel trattamento di diversi tipi di cancro, come i carcinomi ovarico, mammario, polmonare, esofageo e vescicale. Inducono tossicità cardiovascolare principalmente inibendo la polimerizzazione dei microtubuli della tubulina e compromettendo così la divisione cellulare. Inoltre, aumentano il rilascio di istamina inducendo bradi-aritmie [56].

Eventi avversi cardiovascolari indotti da farmaci antineoplastici

La tossicità cardiovascolare causata dai farmaci chemioterapici comprende una serie di complicanze tra cui lo sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra subclinica, insufficienza cardiaca, ischemia miocardica, ipertensione arteriosa, ipertensione polmonare, aritmie, prolungamento dell'intervallo QTc e sindromi coronariche acute (**Figura 1**). La tempistica degli eventi cardiovascolari dopo l'inizio della chemioterapia può variare. Allo stesso modo, anche la persistenza delle anomalie indotte può variare, con alcuni pazienti che sperimentano un recupero parziale o completo, mentre altri possono subire danni irreversibili. L'incidenza della tossicità cardiovascolare varia significativamente, in quanto è influenzata sia da fattori intrinseci (età del paziente, complicanze cardiovascolari, fattori di rischio cardiovascolare) sia da fattori estrinseci (tipo di farmaco, dosaggio e durata del trattamento). Il danno cardiovascolare indotto da farmaci chemioterapici è la seconda causa principale di morbilità e mortalità tra i sopravvissuti al cancro [57].

a) *Ipertensione arteriosa*

Gli effetti avversi degli inibitori del VEGF, degli inibitori della tirosina-chinasi (TKI), delle antracicline, degli agenti alchilanti e degli antimetaboliti possono portare a ipertensione arteriosa in circa il 25% dei pazienti oncologici, nello specifico nel 40% dei pazienti trattati con TKI (sorafenib, sunitinib e pazopanib) e nel 19%-24% dei pazienti trattati con inibitori di VEGF. I meccanismi non sono completamente conosciuti, sebbene la disfunzione endoteliale sia stata proposta come la più probabile, con conseguente aumento della resistenza periferica totale dovuta alla diminuzione della produzione di vasodilatatori (NO e prostaciclina PGI2), aumento della produzione del vasocostrittore endotelina –1 (ET-1) e ridotta biodisponibilità di NO. Altri meccanismi possono includere aumento del tono vascolare, rarefazione vascolare con conseguente riduzione del letto capillare efficace [58] e microangiopatia trombotica renale che porta a proteinuria e ritenzione di liquidi [59]. Lo stress ossidativo può anche contribuire allo sviluppo dell'ipertensione arteriosa durante la terapia anti-angiogenica, riducendo così la vasodilatazione mediata dall'NO [60] mediante l'accumulo di ROS e la sottoespressione del fattore 2 correlato al fattore nucleare eritroide 2 (Nrf2) [60]. Lo studio BOXER si è concentrato sull'ipertensione arteriosa causata dall'uso combinato di bevacizumab, capecitabina e oxaliplatino come terapia adiuvante preoperatoria per i pazienti con cancro del colon e del retto. I risultati hanno indicato che il 15% dei pazienti ha sviluppato ipertensione di grado I, mentre il 4% ha sviluppato ipertensione di grado 3. Al contrario, lo studio Hurwitz ha dimostrato la presenza di ipertensione arteriosa (indipendentemente dal grado) nel 22,4% dei pazienti trattati con l'aggiunta di bevacizumab alla terapia IFL standard (irinotecan, fluorouracile e leucovorin) [61]. L'ipertensione arteriosa indotta da sunitinib non sembra essere associata a disfunzione endoteliale, ma è probabil-

mente causata da alterazioni strutturali della parete vascolare. Sunitinib inibisce il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR), portando alla perdita di periciti e successiva disfunzione microvascolare e instabilità meccanica della parete capillare [62]. La tossicità endoteliale indotta da antracicline e l'ipertensione arteriosa possono essere causate da stress ossidativo in cui livelli ridotti di NO portano alla produzione del superossido [63]. Inoltre, le antracicline possono alterare il sistema renina-angiotensina-aldosterone.

b) *Trombosi, ipercoagulabilità e aterosclerosi*

I pazienti oncologici che ricevono terapie anti-angiogeniche presentano un aumentato rischio di eventi trombotici arteriosi e venosi. In generale, gli agenti antitumorali hanno un effetto più pronunciato sulla trombosi venosa rispetto alla trombosi arteriosa. I precisi meccanismi alla base della trombosi associata a chemioterapia non sono completamente compresi. I meccanismi più accreditati includono l'attivazione endoteliale, gli squilibri nei fattori anticoagulanti e procoagulanti (come il fattore tissutale), le alterazioni nelle vie fibrinolitiche e l'attivazione piastrinica [64].

La trombosi acuta è stata classicamente descritta con le terapie con cisplatino e VEGFi, che sono particolarmente utilizzate nei pazienti con cancro ai testicoli, neoplasie ginecologiche o carcinoma a cellule renali. Recenti case-reports hanno descritto casi di trombosi coronarica acuta verificatisi durante la terapia con cisplatino, anche in assenza di rottura della placca aterosclerotica o aterosclerosi clinicamente significativa. Ciò suggerisce che il meccanismo alla base di tale trombosi potrebbe essere l'erosione superficiale del monostrato endoteliale [65] che rilascia il fattore von Willebrand (vWF) – un potente stimolo per l'attivazione e l'aggregazione piastrinica – esposto alla membrana basale [66]. Le perturbazioni del flusso sanguigno, come i punti di biforcazione delle arterie, le curvature interne dei vasi, le stenosi e uno stato protrombotico derivante dallo squilibrio tra fattori protrombotici e antitrombotici, sono probabilmente importanti fattori che influenzano il rischio di tossicità vascolare correlata a chemioterapia.

I TKI, in particolare nilotinib e ponatinib che bersagliano la proteina BCR-ABL1, compromettono il rilascio dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) e aumentano i livelli piastrinici e i fattori della coagulazione, portando alla trombosi. Inoltre, i TKI aumentano i livelli di ematocrito e diminuiscono l'attività antipiastrinica mediata da NO e PGI2 [64]. Nilotinib, in particolare, è stato associato all'insorgenza di arteriopatia periferica, come evidenziato in diversi studi [67]. Inoltre, l'inibizione della segnalazione VEGF può avere un impatto negativo sulla produzione di NO, che può contribuire allo sviluppo dell'aterosclerosi. Gli studi hanno dimostrato che l'inibizione del VEGFR può portare ad un'aterosclerosi accelerata nei modelli animali, anche in assenza di una maggiore vulnerabilità di placca. Questi risultati sono interessanti perché sia la somministrazione che l'inibizione del VEGF sono associati non solo con la disfunzione delle cellule endoteliali, ma anche con la proliferazione delle cellule endoteliali e formazione di neovasi sanguigni all'interno delle placche (neovascolarizzazione della placca) [68].

Numerosi studi hanno dimostrato che gli effetti trombogenici indotti dalla doxorubicina sono attribuiti a un aumento dello stato protrombotico causato da vari fattori, tra cui danno endoteliale, soppressione della via anticoagulante della proteina C attraverso livelli ridotti del recettore della proteina C endoteliale nelle cellule endoteliali, aumento dell'attività procoagulante di TF e attivazione piastrinica [64].

Il trattamento con 5-fluorouracile (5-FU) provoca danni alle cellule endoteliali, con conseguente significativa perdita di vasi sanguigni e successiva formazione di coaguli di sangue. Nei pazienti trattati con un regime di trattamento a base di cisplatino che include epirubicina e 5-FU o capecitabina, l'incidenza di trombosi venosa è del 15.1% [67].

c) *Sindromi coronariche acute*

È noto che 5-FU, capecitabina, docetaxel e paclitaxel inducono le sindromi coronariche acute con una incidenza dello 0,2-4%, mediante vasospasmo

in pazienti con o senza rischio cardiovascolare preesistente [49]. Cisplatino e alcaloidi della vinca si associano anche ad infarto miocardico acuto (IMA) e ischemia miocardica. L'ipomagnesiemia, che spesso accompagna la terapia con cisplatino, può provocare vasospasmo coronarico. L'insorgenza di angina associata agli inibitori della via di segnalazione del VEGF varia dall'1% al 15%. L'inibizione della segnalazione del recettore VEGF inibisce l'attività dell'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS) attraverso la via Akt. Questa inibizione induce un aumento dello stress ossidativo e all'attivazione del sistema endotelina, che contribuisce ulteriormente alla reattività vascolare anomala e alle anomalie strutturali. È stato ipotizzato che l'inibizione della eNOS possa condurre a infiammazione, rilascio di sostanze vasoattive, aumento della fibrina e dell'aggregazione piastrinica con conseguente formazione di trombi e stress ossidativo elevato nelle cellule endoteliali e nei cardiomiociti, portando infine all'apoptosi dell'endotelio e del cardiomiocita. Inoltre, è stata suggerita anche una vasocostrizione indipendente da eNOS attraverso la PKC. Infine, l'interferenza con l'attivazione della chinasi Rho nelle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC) può contribuire allo sviluppo di gravi vasospasmi, come osservato con sorafenib [69]. Ischemia miocardica e infarto sono stati osservati durante o subito dopo la chemioterapia, suggerendo una potenziale associazione con il vasospasmo dell'arteria coronarica innescato dall'ipossia cellulare [70].

d) *Disfunzione del ventricolo sinistro*

La disfunzione cardiaca e l'insufficienza cardiaca sono severi eventi avversi che si verificano tipicamente entro il primo anno dopo il completamento del trattamento antineolplastico [71]. Gli agenti chemioterapici convenzionali come le antracicline e gli antimetaboliti possono causare danni permanenti alle cellule del miocardio, portando a disfunzione ventricolare sinistra acuta o cronica. Inizialmente, questa disfunzione può essere asintomatica e dopo un periodo di latenza può manifestarsi con sintomi e segni di scompenso cardiaco. La disfunzione ventricolare sinistra può essere dovuta sia ad alterazioni della contrazione che del rilassamento del ventricolo sinistro, che portano a un declino della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF). Negli adulti, una LVEF normale varia dal 55% al 75% e un calo ≥ 10% richiede un monitoraggio clinico. Uno studio su pazienti trattati con antracicline per linfoma di Hodgkin ha riscontrato un aumento significativo del rischio di infarto miocardico e insufficienza cardiaca congestizia dopo un periodo medio di follow-up di 18,7 anni rispetto alla popolazione generale. I risultati di questo studio indicano che il rischio di sviluppare disfunzione del ventricolo sinistro aumenta da 3 a 5 volte nei sopravvissuti al linfoma di Hodgkin rispetto alla popolazione generale [72].

I farmaci antiangiogenici possono causare una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra, che a lungo termine può progredire in scompenso cardiaco congestizio [73]. L'ipertensione arteriosa, così come la disfunzione ventricolare e l'insufficienza cardiaca, possono essere indotte da farmaci anti-VEGF, anti-HER2 e/o TKI, in particolare con bevacizumab (1,7%-3%) e sunitinib (4%-11%). In particolare, sunitinib induce disfunzione del ventricolo sinistro attraverso l'inibizione della protein chinasi attivata da 5'-adenosina monofosfato (AMPK), un regolatore della risposta dei cardiomiociti allo stress. L'inibizione dell'AMPK porta all'esaurimento energetico e alla disfunzione cardiaca [58]. È stato riscontrato che imatinib, un inibitore di Bcr-Abl che targhetta anche PDGFRα/β e c-kit, riduce la frazione di eiezione in soggetti con comorbidità preesistenti. In uno studio su 10 pazienti che hanno manifestato gravi eventi cardiovascolari, tutti avevano una normale funzione ventricolare sinistra prima di iniziare il trattamento con imatinib. Tuttavia, alcuni mesi dopo i pazienti hanno avuto una riduzione significativa della frazione di eiezione (fino a circa il 25%) e hanno mostrato sintomi clinici di insufficienza cardiaca. L'analisi ultrastrutturale dei cuori ha rivelato anomalie mitocondriali e del reticolo sarcoplasmatico, suggerendo la presenza di stress del reticolo endoplasmatico e potenziale collasso della membrana mitocondriale [74]. Anche trastuzumab e

lapatinib, entrambi inibitori di HER2, portano alla riduzione della frazione di eiezione. Tuttavia, a differenza della cardiotossicità indotta da antracicline, la cardiotossicità indotta da trastuzumab sembra essere reversibile [58].

e) *Insufficienza cardiaca*

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca indotta da doxorubicina è l'esposizione cumulativa al farmaco. L'incidenza di scompenso cardiaco associato alla doxorubicina aumenta in modo esponenziale con l'aumentare delle dosi del farmaco. I pazienti più anziani e coloro che ricevono doxorubicina come parte di terapie multimodali o multifarmaci sono a più alto rischio [75]. Diverse ipotesi sono state proposte per spiegare le basi meccanicistiche della cardiotossicità indotta da doxorubicina. Queste ipotesi includono la generazione di radicali liberi reattivi attraverso la mediazione del ferro, interazioni specifiche con la topoisomerasi II-β, compromissione della funzione mitocondriale indotta da farmaci e disturbo dell'attività della topoisomerasi mitocondriale [76].

I meccanismi fisiopatologici con cui gli antimetaboliti inducono scompenso cardiaco sono diversi, tra cui riduzione della contrattilità cardiaca mediante ischemia ed infarto del miocardio, alterazioni del postcarico conseguente all'ipertensione arteriosa, aritmie ventricolari e sopraventricolari fino allo shock cardiogeno. Gli esatti meccanismi molecolari alla base della cardiotossicità acuta degli antimetaboliti sono ancora noti, ma possono coinvolgere un danno diretto alle cellule endoteliali, la formazione di microemboli nei microvasi che induce ischemia cardiaca [67].

I taxani inducono comunemente bradicardia sinusale transitoria in circa un terzo dei pazienti durante l'infusione, mentre in una piccola percentuale di pazienti con malattia cardiaca accertata (5% per paclitaxel e 2% per docetaxel) possono indurre ischemia cardiaca. In particolare, i pazienti che hanno ricevuto in precedenza una terapia con antracicline sono a più alto rischio di scompenso cardiaco indotto da taxani, poiché il catabolismo delle antracicline è ritardato, portando a una maggiore riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra [77].

Direzioni future

Sono molte le aree della cardio-oncologia ancora inesplorate, in attesa di risposte e che, se esplorate, potrebbero aprire nuovi orizzonti per la diagnosi precoce, il monitoraggio e il trattamento della tossicità cardiovascolare indotta da farmaci antineoplastici. In cardio-oncologia non esiste un Santo Graal, sia in termini di trattamento che di diagnosi precoce della cardiotossicità. È necessario utilizzare un approccio multimodale, costituito da imaging e biomarcatori, per la diagnosi precoce e la stratificazione del rischio di tossicità cardiovascolare. Nuovi obiettivi terapeutici possono emergere dagli studi di omica [78-80] in grado di fornire dati utili per la terapia personalizzata contro il cancro.

BIBLIOGRAFIA

1. Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C, et al. Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective. Front Physiol 2018; 9(167). doi: 10.3389/fphys.2018.00167.
2. Jakubczyk K, Dec K, Kałduńska J, et al. Reactive oxygen species – sources, functions, oxidative damage. Pol Merkur Lekarski 2020; 48(284): 124-127.
3. Famaey JP. Free radicals and activated oxygen. Eur J Rheumatol Inflamm 1982; 5(4): 350-359.
4. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 279(6): L1005-28. doi: 10.1152/ajplung.2000.279.6.L1005.
5. Stone WL, Leavitt L, Varacallo M. Physiology, Growth Factor. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023 January.
6. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – Key factor in normal and pathological angiogenesis. Rom J Morphol Embryol 2018; 59(2): 455-467.
7. Ghalehbandi S, Yuzugulen J, Pranjol MZI, et al. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF. Eur J Pharmacol 2023; 949(175586). doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175586.

8. Takahashi S. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy. Biol Pharm Bull 2011; 34(12): 1785-1788. doi: 10.1248/bpb.34.1785
9. Pan Q, Lu Y, Xie L, et al. Recent Advances in Boosting EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors-Based Cancer Therapy. Mol Pharm 2023; 20(2): 829-852. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00792.
10. Pandey P, Khan F, Upadhyay TK, et al. New insights about the PDGF/PDGFR signaling pathway as a promising target to develop cancer therapeutic strategies. Biomed Pharmacother 2023; 161(114491). doi: 10.1016/j.biopha.2023.114491.
11. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. Nat Rev Drug Discov 2009; 8(3): 235-253. doi: 10.1038/nrd2792.
12. Scalia P, Williams SJ, Fujita-Yamaguchi Y, et al. Cell cycle control by the insulin-like growth factor signal: at the crossroad between cell growth and mitotic regulation. Cell Cycle 2023; 22(1): 1-37. doi: 10.1080/15384101.2022.2108117.
13. Lipinska-Gediga M. Coagulopathy in sepsis – a new look at an old problem. Anaesthesiol Intensive Ther 2016; 48(5): 352-359. doi: 10.5603/AIT.a2016.0051.
14. Budnik I, Brill A. Immune Factors in Deep Vein Thrombosis Initiation. Trends Immunol 2018; 39(8): 610-623. doi: 10.1016/j.it.2018.04.010.
15. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. Front Pediatr 2018; 6(142). doi: 10.3389/fped.2018.00142.
16. Bockmeyer CL, Claus RA, Budde U, et al. Inflammation-associated ADAMTS13 deficiency promotes formation of ultra-large von Willebrand factor. Haematologica 2008; 93(1): 137-140. doi: 10.3324/haematol.11677.
17. Jadapalli JK, Wright GW, Kain V, et al. Doxorubicin triggers splenic contraction and irreversible dysregulation of COX and LOX that alters the inflammation-resolution program in the myocardium. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2018; 315(5): H1091-H1100. doi: 10.1152/ajpheart.00290.2018.
18. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, et al. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. Toxins (Basel) 2010; 2(11): 2490-518. doi: 10.3390/toxins2112490.
19. Qi L, Luo Q, Zhang Y, et al. Advances in Toxicological Research of the Anticancer Drug Cisplatin. Chem Res Toxicol 2019; 32(8): 1469-1486. doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00204.
20. Soultati A, Mountzios G, Avgerinou C, et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. Cancer Treat Rev 2012; 38(5): 473-483. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.09.002.
21. Sayegh N, Yirerong J, Agarwal N, et al. Cardiovascular Toxicities Associated with Tyrosine Kinase Inhibitors. Curr Cardiol Rep 2023; 25(4): 269-280. doi: 10.1007/s11886-023-01845-2.
22. Herrmann J. Tyrosine Kinase Inhibitors and Vascular Toxicity: Impetus for a Classification System? Curr Oncol Rep 2016; 18(6): 33. doi: 10.1007/s11912-016-0514-0.
23. Capelôa T, Benyahia Z, Zampieri LX, et al. Metabolic and non-metabolic pathways that control cancer resistance to anthracyclines. Semin Cell Dev Biol 2020; 98(181-191). doi: 10.1016/j.semcdb.2019.05.006.
24. Tocchetti CG, Cadeddu C, Di Lisi D, et al. From Molecular Mechanisms to Clinical Management of Antineoplastic Drug-Induced Cardiovascular Toxicity: A Translational Overview. Antioxid Redox Signal 2019; 30(18): 2110-2153. doi: 10.1089/ars.2016.6930.
25. Li M, Russo M, Pirozzi F, et al. Autophagy and cancer therapy cardiotoxicity: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res 2020; 1867(3): 118493. doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.06.007.
26. Gruber BM, Anuszewska EL, Bubko I, et al. Relationship between topoisomerase II-DNA cleavable complexes, apoptosis and cytotoxic activity of anthracyclines in human cervix carcinoma cells. Anticancer Res 2005; 25(3B): 2193-2198.
27. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. Cancer Res 2007; 67(18): 8839-8846. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1649.
28. Mele D, Tocchetti CG, Pagliaro P, et al. Pathophysiology of anthracycline cardiotoxicity. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2016; 17 Suppl 1(S3-S11). doi: 10.2459/JCM.0000000000000378.
29. Pan JA, Zhang H, Lin H, et al. Irisin ameliorates doxorubicin-induced cardiac perivascular fibrosis through inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition by regulating ROS accumulation and autophagy disorder in endothelial cells. Redox Biol 2021; 46(102120). doi: 10.1016/j.redox.2021.102120.
30. Pereira GC, Pereira SP, Tavares LC, et al. Cardiac cytochrome c and cardiolipin depletion during anthracycline-induced chronic depression of mitochondrial function. Mitochondrion 2016; 30(95-104). doi: 10.1016/j.mito.2016.07.005.
31. Tan X, Zhang R, Lan M, et al. Integration of transcriptomics, metabolomics, and lipidomics reveals the mechanisms of doxorubicin-induced inflammatory responses and myocardial dysfunction in mice. Biomed Pharmacother 2023; 162(114733). doi: 10.1016/j.biopha.2023.114733.
32. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N Engl J Med 2005; 353(2): 172-187. doi: 10.1056/NEJMra044389.
33. Jiang L, Li L, Ruan Y, et al. Ibrutinib promotes atrial fibrillation by inducing structural remodeling and calcium dysregulation in the atrium. Heart Rhythm 2019; 16(9): 1374-1382. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.04.008.
34. Xiao L, Salem JE, Clauss S, et al. Ibrutinib-Mediated Atrial Fibrillation Attributable to Inhibition of C-Terminal Src Kinase. Circulation 2020; 142(25): 2443-2455. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049210.
35. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. Blood 2014; 124(25): 3829-30. doi: 10.1182/blood-2014-10-604272.
36. Di Lisi D, Madonna R, Zito C, et al. Anticancer therapy-induced vascular toxicity: VEGF inhibition and beyond. Int J Cardiol 2017; 227(11-17). doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.174.
37. Guignabert C, Phan C, Seferian A, et al. Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension. J Clin Invest 2016; 126(9): 3207-3218. doi: 10.1172/JCI86249.

38. Wang H, Wang Y, Li J, et al. Three tyrosine kinase inhibitors cause cardiotoxicity by inducing endoplasmic reticulum stress and inflammation in cardiomyocytes. BMC Med 2023; 21(1): 147. doi: 10.1186/s12916-023-02838-2.

39. Pondé NF, Lambertini M, de Azambuja E. Twenty years of anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity. ESMO Open 2016; 1(4): e000073. doi: 10.1136/esmoopen-2016-000073.

40. An J, Sheikh MS. Toxicology of Trastuzumab: An Insight into Mechanisms of Cardiotoxicity. Curr Cancer Drug Targets 2019; 19(5): 400-407. doi: 10.2174/1568009618666171129222159.

41. Mercurio V, Pirozzi F, Lazzarini E, et al. Models of Heart Failure Based on the Cardiotoxicity of Anticancer Drugs. J Card Fail 2016; 22(6): 449-458. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.04.008.

42. Wu Q, Bai B, Tian C, et al. The Molecular Mechanisms of Cardiotoxicity Induced by HER2, VEGF, and Tyrosine Kinase Inhibitors: an Updated Review. Cardiovasc Drugs Ther 2022; 36(3): 511-524. doi: 10.1007/s10557-021-07181-3.

43. Zeng G, Yu Q, Zhuang R, et al. Recent advances and future perspectives of noncompetitive proteasome inhibitors. Bioorg Chem 2023; 135(106507). doi: 10.1016/j.bioorg.2023.106507.

44. Briasoulis A, Chasouraki A, Sianis A, et al. Cardiotoxicity of Non-Anthracycline Cancer Chemotherapy Agents. J Cardiovasc Dev Dis 2022; 9(3). doi: 10.3390/jcdd9030066.

45. Makris N, Georgiopoulos G, Laina A, et al. Cardiac mechanics in response to proteasome inhibition: a prospective study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2023; 24(5): 643-652. doi: 10.1093/ehjci/jeac168.

46. Pan B, Li J, Parajuli N, et al. The Calcineurin-TFEB-p62 Pathway Mediates the Activation of Cardiac Macroautophagy by Proteasomal Malfunction. Circ Res 2020; 127(4): 502-518. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316007.

47. Jannuzzi AT, Korkmaz NS, Gunaydin Akyildiz A, et al. Molecular Cardiotoxic Effects of Proteasome Inhibitors Carfilzomib and Ixazomib and Their Combination with Dexamethasone Involve Mitochondrial Dysregulation. Cardiovasc Toxicol 2023; 23(3-4): 121-131. doi: 10.1007/s12012-023-09785-7.

48. Papanagnou ED, Gumeni S, Sklirou AD, et al. Autophagy activation can partially rescue proteasome dysfunction-mediated cardiac toxicity. Aging Cell 2022; 21(11): e13715. doi: 10.1111/acel.13715.

49. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New-An Evolving Avenue. Circulation 2016; 133(13): 1272-1289. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347.

50. Dugbartey GJ, Peppone LJ, de Graaf IA. An integrative view of cisplatin-induced renal and cardiac toxicities: Molecular mechanisms, current treatment challenges and potential protective measures. Toxicology 2016; 371(58-66). doi: 10.1016/j.tox.2016.10.001.

51. Dobbin SJH, Cameron AC, Petrie MC, et al. Toxicity of cancer therapy: what the cardiologist needs to know about angiogenesis inhibitors. Heart 2018; 104(24): 1995-2002. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313726.

52. Mihalcea D, Memis H, Mihaila S, et al. Cardiovascular Toxicity Induced by Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors. Life (Basel) 2023; 13(2). doi: 10.3390/life13020366.

53. Jurczyk M, Król M, Midro A, et al. Cardiotoxicity of Fluoropyrimidines: Epidemiology, Mechanisms, Diagnosis, and Management. J Clin Med 2021; 10(19). doi: 10.3390/jcm10194426.

54. More LA, Lane S, Asnani A. 5-FU Cardiotoxicity: Vasospasm, Myocarditis, and Sudden Death. Curr Cardiol Rep 2021; 23(3): 17. doi: 10.1007/s11886-021-01441-2.

55. Shiga T, Hiraide M. Cardiotoxicities of 5-Fluorouracil and Other Fluoropyrimidines. Curr Treat Options Oncol 2020; 21(4): 27. doi: 10.1007/s11864-020-0719-1.

56. Fonkalsrud EW, Stelzner M, McDonald N. Construction of an ileal reservoir in patients with a previous straight endorectal ileal pull-through. Ann Surg 1988; 208(1): 50-55. doi: 10.1097/00000658-198807000-00007.

57. Dent S, Liu P, Brezden-Masley C, et al. Cancer and Cardiovascular Disease: The Complex Labyrinth. J Oncol 2015; 2015(516450). doi: 10.1155/2015/516450.

58. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. CA Cancer J Clin 2016; 66(4): 309-325. doi: 10.3322/caac.21341.

59. Narayan V, Ky B. Common Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Epidemiology, Risk Prediction, and Prevention. Annu Rev Med 2018; 69(97-111). doi: 10.1146/annurev-med-041316-090622.

60. 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. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10490.

61. Dewdney A, Cunningham D, Barbachano Y, et al. Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcome in the BOXER study, a phase II study of capecitabine, oxaliplatin (CAPOX) plus bevacizumab as peri-operative treatment in 45 patients with poor-risk colorectal liver-only metastases unsuitable for upfront resection. Br J Cancer 2012; 106(11): 1718-1721. doi: 10.1038/bjc.2012.152.

62. Chintalgattu V, Rees ML, Culver JC, et al. Coronary microvascular pericytes are the cellular target of sunitinib malate-induced cardiotoxicity. Sci Transl Med 2013; 5(187): 187ra69. doi: 10.1126/scitranslmed.3005066.

63. Hsu PY, Mammadova A, Benkirane-Jessel N, et al. Updates on Anticancer Therapy-Mediated Vascular Toxicity and New Horizons in Therapeutic Strategies. Front Cardiovasc Med 2021; 8(694711). doi: 10.3389/fcvm.2021.694711.

64. Levi M, Sivapalaratnam S. An overview of thrombotic complications of old and new anticancer drugs. Thromb Res 2020; 191 Suppl 1(S17-S21). doi: 10.1016/S0049-3848(20)30391-1.

65. Ito D, Shiraishi J, Nakamura T, et al. Primary percutaneous coronary intervention and intravascular ultrasound imaging for coronary thrombosis after cisplatin-based chemotherapy. Heart Vessels 2012; 27(6): 634-638. doi: 10.1007/s00380-011-0222-5.

66. Libby P, Croce K. Visualizing the vascular glue "shearing" the barriers to atherosclerotic plaque imaging. JACC Cardiovasc Imaging 2010; 3(9): 956-958. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.06.012.

67. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. Nat Rev Cardiol 2020; 17(8): 503-522. doi: 10.1038/s41569-020-0347-2.

68. Herrmann J, Lerman LO, Mukhopadhyay D, et al. An-

giogenesis in atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26(9): 1948-1957. doi: 10.1161/01.ATV.0000233387.90257.9b.
69. Naib T, Steingart RM, Chen CL. Sorafenib-associated multivessel coronary artery vasospasm. Herz 2011; 36(4): 348-351. doi: 10.1007/s00059-011-3444-5.
70. Shobayo F, Bajwa M, Koutroumpakis E, et al. Acute coronary syndrome in patients with cancer. Expert Rev Cardiovasc Ther 2022; 20(4): 275-290. doi: 10.1080/14779072.2022.2063840.
71. Tocchetti CG, Ameri P, de Boer RA, et al. Cardiac dysfunction in cancer patients: beyond direct cardiomyocyte damage of anticancer drugs: novel cardio-oncology insights from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart. Cardiovasc Res 2020; 116(11): 1820-1834. doi: 10.1093/cvr/cvaa222.
72. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood 2007; 109(5): 1878-1886. doi: 10.1182/blood-2006-07-034405.
73. Lamore SD, Kohnken RA, Peters MF, et al. Cardiovascular Toxicity Induced by Kinase Inhibitors: Mechanisms and Preclinical Approaches. Chem Res Toxicol 2020; 33(1): 125-136. doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00387.
74. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. Nat Med 2006; 12(8): 908-916. doi: 10.1038/nm1446.
75. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. Heart 2018; 104(12): 971-977. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312103.
76. Cappetta D, Rossi F, Piegari E, et al. Doxorubicin targets multiple players: A new view of an old problem. Pharmacol Res 2018; 127(4-14). doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.016.
77. Gill JH, Rockley KL, De Santis C, et al. Vascular Disrupting Agents in cancer treatment: Cardiovascular toxicity and implications for co-administration with other cancer chemotherapeutics. Pharmacol Ther 2019; 202(18-31). doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.06.001.
78. Madonna R. Early Diagnosis and Prediction of Anticancer Drug-induced Cardiotoxicity: From Cardiac Imaging to "Omics" Technologies. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2017; 70(7): 576-582. doi: 10.1016/j.rec.2017.02.001.
79. Madonna R, Pieragostino D, Cufaro MC, et al. Sex-related differential susceptibility to ponatinib cardiotoxicity and differential modulation of the Notch1 signalling pathway in a murine model. J Cell Mol Med 2022; 26(5): 1380-1391. doi: 10.1111/jcmm.17008.
80. Madonna R, Pieragostino D, Cufaro MC, et al. Ponatinib Induces Vascular Toxicity through the Notch-1 Signaling Pathway. J Clin Med 2020; 9(3). doi: 10.3390/jcm9030820.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott.ssa Rosalinda Madonna, MD, PhD
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica
Via Paradisa, Ospedale Cisanello
Università di Pisa, Pisa (PI)
Tel.: + 39 050 221 2111
E-mail: rosalinda.madonna@unipi.it

Farmaci antitumorali e tromboembolismo venoso

Anticancer drugs and venous thromboembolism

Roberta Pancani, MD, PhD; Alessandra Pagano, MD; Marta Lomi, MD; Elisabetta Casto, MD; Sara Cappelli, MD; Alessandro Celi, MD, PhD

Centro Dipartimentale di Biologia Cellulare Cardiorespiratoria
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica dell'Università di Pisa e Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

ABSTRACT

Studi di popolazione hanno evidenziato un incremento dell'incidenza di tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti neoplastici in corso di trattamento con farmaci antitumorali. Sono state condotte ricerche cliniche allo scopo di chiarire il possibile ruolo di singoli agenti antitumorali nella modulazione del rischio di TEV, riscontrando fra essi alcune differenze. Gli studi disponibili presentano diversi limiti: non consentono un confronto diretto tra molecole poiché gli schemi di trattamento si basano generalmente su combinazioni di farmaci e spesso per ricavare dati su una singola molecola è necessario estendere lo studio a tumori di tipologie, sedi o comportamento biologico differenti; inoltre è probabile che alle differenze riscontrate contribuisca un rischio di TEV già di per sé aumentato nei pazienti in fase avanzata di malattia. Una possibile strategia per limitare l'incidenza di TEV potrebbe essere quella di sottoporre i pazienti oncologici in trattamento antitumorale a profilassi antitrombotica primaria. Per tale profilassi non esiste attualmente una raccomandazione solida, in virtù di dati contrastanti, sia sulle terapie con eparine frazionate che con farmaci anticoagulanti orali diretti (DOAC), sul rapporto fra il beneficio in termini di prevenzione degli eventi tromboembolici sintomatici ed il rischio di sanguinamenti maggiori o clinicamente rilevanti. L'introduzione in commercio di inibitori del fattore XIa, dei quali sono in corso studi di fase 2, potrebbe modificare lo scenario attuale.
Un problema che sta acquisendo rilevanza sempre maggiore è quello delle possibili interazioni farmacologiche fra i farmaci anticoagulanti orali e i farmaci antitumorali. In questo senso, l'utilizzo dei DOAC può essere vantaggioso rispetto a quello degli inibitori della vitamina K, nonostante una potenziale maggiore difficoltà nel controllo delle interazioni, qualora presenti, dovuta al fatto che il dosaggio plasmatico dei DOAC non viene normalmente sottoposta a monitoraggio. Le interazioni fra i DOAC e i farmaci antitumorali sono state ipotizzate sulla base dell'azione su molecole coinvolte nella farmacodinamica di entrambe le categorie di farmaci, quali la glicoproteina-p (P-gp) o il citocromo CYP3A4; pur non essendo mai state studiate in vivo, è necessario prendere in considerazione la possibilità di tali interazioni nella pratica clinica. Alcune opportunità per affrontare il problema sono rappresentate dal dosaggio plasmatico dei DOAC e dalla somministrazione dei due farmaci in momenti il più possibile lontani nella giornata.

Parole chiave: Chemioterapici; Tromboembolismo venoso; Profilassi antitrombotica; Interazioni farmacologiche; DOAC.

Population studies have shown an increased incidence of venous thromboembolism (VTE) in neoplastic patients undergoing treatment with anticancer drugs. Clinical research have been carried out in order to clarify the possible role of individual anticancer agents in modulating VTE risk, finding some differences among them, even within the same class. The available studies have several limitations: they do not allow for direct comparisons between molecules because treatment regimens are generally based on drug combinations, and often to derive data on a single molecule it is necessary to extend the study to tumors having different types, sites, or biological behavior; moreover, it is likely that an already increased risk of VTE in patients with advanced disease is contributing to the differences found. One possible strategy to limit the incidence of VTE in cancer patients could be to administer prophylactic antithrombotic therapy to patients undergoing cancer treatment. There is currently no solid recommendation for such prophylaxis, due to conflicting data on both fractionated heparin and direct oral anticoagulant drug therapies concerning the relationship between the benefit in terms of preventing symptomatic thromboembolic events and the risk of major or clinically relevant bleeding. The introduction of factor XIa inhibitors, of which phase 2 studies are under way, could change the current scenario since these drugs appear to have very limited side effects. An issue that is gaining increasing importance is the possibility of drug-drug interactions between oral anticoagulant drugs and anticancer drugs. In this sense, the use of direct

oral anticoagulants may be advantageous over that of vitamin K inhibitors, despite a potentially greater difficulty in controlling interactions, if any, since the functional activity of DOACs is not normally monitored. Interactions between DOACs and anticancer drugs have been hypothesized because of their action on molecules involved in the pharmacodynamics of both categories of drugs, such as glycoprotein-p (P-gp) or cytochrome CYP3A4; although they have never been studied in vivo, the possibility of such interactions must be considered in clinical practice. Some opportunities to address this problem include blood dosing of direct anticoagulants and administration of the two drugs at times as far apart in the day as possible.

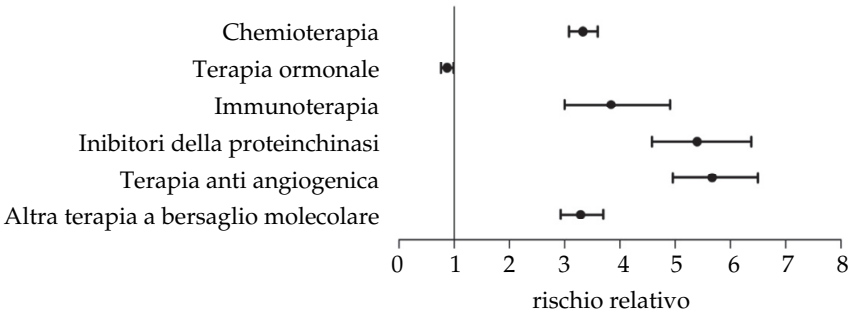
Key words: *Anticancer drugs; Venous thromboembolism; Antithrombotic prophylaxis; Pharmacological interactions; DOACs.*

FARMACI CHEMIOTERAPICI E AUMENTO DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO

Il rapporto tra TEV e neoplasie è noto fin dalle osservazioni storiche di Bouillaud e di Trousseau [1]. In tempi più recenti, studi di popolazione hanno dimostrato che, a fronte di un aumento relativamente modesto dell'incidenza di TEV nell'ultimo decennio nella popolazione generale, l'incidenza è aumentata in misura molto maggiore nella popolazione neoplastica [2]. L'incremento può essere attribuito a una maggiore sopravvivenza di questi pazienti, a un ricorso sempre maggiore a tecniche di diagnostica per immagini per il follow-up che portano a diagnosi incidentali, e a un ruolo diretto della terapia antitumorale nella patogenesi del TEV. Per quanto riguarda quest'ultimo punto, lo stesso studio di coorte ha in effetti mostrato un marcato incremento dell'incidenza di TEV in pazienti trattati con farmaci antitumorali. Nello specifico, ad esempio, rispetto ai pazienti non in trattamento antitumorale, l'incidenza a 6 mesi è risultata di circa 8 volte maggiore in corso di trattamento con immunoterapici o con inibitori delle chinasi, di circa 6 volte maggiore in corso di terapia anti-angiogenica e di circa 3 volte in corso di chemioterapia [2] (**Figura 1**).

Figura 1

Rischio relativo di tromboembolismo venoso a 6 mesi dall'introduzione di diverse terapie antitumorali (dati da [2])



A fronte di questi dati, che per la loro natura risentono di bias legati al fatto che le diverse terapie sono somministrate a pazienti con tipi differenti di tumore e differenti stadi di malattia, sono state condotte ricerche allo scopo di chiarire meglio il possibile ruolo di singoli agenti antitumorali nella modulazione del rischio di TEV.

Una metanalisi che ha incluso un totale di 8.216 pazienti con neoplasie solide in vari organi da 38 studi randomizzati controllati ha mostrato un rischio relativo di sviluppare TEV di 1,67 [limite di fiducia al 95% 1,25-2,23; $p < 0,01$] in pazienti trattati con terapie contenenti cisplatino rispetto a pazienti trattati con regimi non contenenti cisplatino [3]. La letteratura inerente questa tematica ha fornito anche dati in parte inaspettati, mostrando che, a parità di

efficacia antitumorale ipotizzata, alcuni farmaci appartenenti genericamente alla stessa classe sembrano avere effetti pro-trombotici minori di altri. Nell'ambito della chemioterapia classica, il trattamento con cisplatino sembra correlato ad un maggiore incremento di eventi di TEV sia nel tumore del polmone non a piccole cellule se confrontato con carboplatino [4], sia negli adenocarcinomi del tratto gastrointestinale se confrontato con oxaliplatino [5]. Allo stesso modo, sebbene sia noto che le terapie ormonali incrementano il rischio trombotico, una review sistematica riguardante il rischio cardiovascolare in soggetti affetti da tumore mammario ha mostrato che tale rischio è significativamente inferiore nei soggetti trattati con tamoxifene se confrontati con quelli trattati inibitori delle aromatasi. Gli autori concludono che, sebbene la scelta di un inibitore della aromatasi o di tamoxifene sia primariamente basata sull'efficacia contro la recidiva di tumore mammario, il rischio individuale di malattia vascolare dovrebbe essere un'importante considerazione secondaria [6].

I dati inerenti i farmaci ad azione anti-angiogenetica rivelano una complessità ancora maggiore: in uno studio che ha analizzato il rischio di tromboembolismo arterioso e venoso in pazienti con carcinoma prostatico e leucemia, bevacizumab è risultato associato ad una maggiore incidenza di eventi arteriosi, mentre quelli venosi sono stati addirittura inferiori rispetto al braccio placebo [7]. Anche in uno studio condotto in soggetti con tumore del colon-retto bevacizumab ha avuto un ruolo protettivo (rischio relativo 0,77 [0,63-0,93]) [8]. Al contrario, in una review di oltre 5000 soggetti con tumore ovarico il rischio relativo di eventi di TEV era di 1,32 [1,02-1,72] [9]. Questi dati, peraltro necessariamente parziali, dimostrano che l'effetto di bevacizumab può ampiamente variare in base alla sede tumorale e, verosimilmente, anche ad altre variabili non ancora identificate. Una revisione sul rischio tromboembolico associato all'utilizzo di farmaci anti-tirosinchinasici diretti contro il recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR), come pazopanib, sunitinib, sorafenib e vandetanib, ha dimostrato che l'uso di tali terapie non aumenta in modo significativo il rischio di TEV [10], in evidente contrasto con i dati riportati da Mulder e coll. citati all'inizio del paragrafo [2].

Nella metanalisi di Miroddi e coll. [11] è stato osservato che i pazienti affetti da neoplasia che ricevono regimi terapeutici contenenti anticorpi monoclonali anti-recettore per il fattore di crescita dell'epidermide (EGFR), quali etuximab e panitumumab, hanno un rischio significativamente più alto di TEV (rischio relativo 1,46 [1,27-1,69]; l'analisi limitata agli eventi embolici ha mostrato risultati analoghi (rischio relativo 1,55 [1,20-2,0]). Simili risultati erano stati ottenuti in una metanalisi pubblicata alcuni anni prima [12].

È utile ricordare che questi studi non consentono un confronto diretto tra molecole, poiché gli schemi di trattamento si basano generalmente su combinazioni di farmaci, e che spesso per ricavare dati su una singola molecola è necessario estendere lo studio a tipologie di tumori di sedi differenti o con diverso comportamento biologico. Inoltre, è probabile che alle differenze riscontrate contribuisca il fatto che i farmaci citati vengono utilizzati in pazienti in fase avanzata di malattia che sono, di per sé, a rischio più elevato di TEV.

PROFILASSI ANTITROMBOTICA PRIMARIA NEI PAZIENTI IN CHEMIOTERAPIA

A fronte dell'elevato rischio tromboembolico nei pazienti in terapia antitumorale, è rilevante valutare l'ipotesi di sottoporre questi pazienti a profilassi antitrombotica primaria.

Una review sistematica Cochrane pubblicata nel 2016 [13] ha preso in esame un totale di 9 studi condotti con eparine frazionate (5 con dalteparina e uno ciascuna con certoparina, nadroparina, enoxaparina, bemiparina). Come parametro di efficacia è stata analizzata la riduzione di eventi tromboembolici sintomatici e come parametro di sicurezza sono stati valutati i sanguinamenti maggiori, definiti come sanguinamenti associati ad una riduzione dell'emoglobina di almeno 2 g/dL o che hanno portato alla trasfusione di almeno 2 unità di emazie concentrate o di sangue intero o, indipendentemente dall'entità,

avvenuti in sedi critiche (intracranici, intraspinali, intraoculari, pericardici, intraarticolari, intramuscolari con sindrome compartimentale, retroperitoneali) o infine sanguinamenti che hanno contribuito al decesso. Nel loro insieme, i trattamenti profilattici hanno portato a una riduzione significativa del rischio di eventi tromboembolici sintomatici (rischio relativo [intervallo di fiducia al 95%] 0,54 [0,38-0,75]; p < 0,001). Il trattamento è risultato associato a un incremento del rischio di sanguinamenti maggiori che non ha raggiunto la significatività statistica (rischio relativo 1,44 [0,98-2,11]; p = 0,065). Gli Autori concludono che, nonostante i risultati incoraggianti, non è possibile raccomandare indiscriminatamente la profilassi con eparina frazionata senza avere valutato adeguatamente i problemi legati alla sicurezza. Pur se non citati nel testo, anche il costo e l'accettabilità da parte dei pazienti di un trattamento iniettivo quotidiano sono aspetti che devono essere presi in considerazione. Infine, gli Autori concludono auspicando che vengano condotti ulteriori studi in sottopopolazioni di soggetti selezionati per un rischio tromboembolico particolarmente elevato, legato alla sede o allo stadio del tumore.

L'anno successivo sono stati pubblicati i risultati di uno studio in cui veniva proposta tromboprofilassi con dalteparina a pazienti con punteggio di Khorana ≥ 3 (**Tabella 1**).

Tabella 1
Punteggio di Khorana.

Variabili	Score
Tumori ad altissimo rischio (stomaco, pancreas)	2
Tumori ad alto rischio (polmone, neoplasie ginecologiche e genitourinarie escluso prostata)	1
Livelli di emoglobina < 100 g/L o l'uso di fattori di crescita per eritrociti	1
Conta leucocitaria pre-chemioterapia > 11×10^9/L	1
Conta piastrinica pre-chemioterapia ≥ 350×10^9/L	1
Body mass index ≥ 35 Kg/m^2	1
Punteggio di 0 = categoria a basso rischio. Punteggio di 1-2 = categoria a rischio intermedio. Punteggio > 2 categoria a rischio molto alto.	

Lo studio non ha raggiunto la numerosità necessaria per una potenza statistica adeguata a causa della difficoltà di reclutamento, ma ha comunque mostrato un significativo incremento del rischio di sanguinamento maggiore e non maggiore ma clinicamente rilevante (14% e 2% nei pazienti rispettivamente sottoposti e non sottoposti a profilassi). Nei 98 pazienti reclutati nello studio si sono osservati 3 episodi di embolia polmonare sintomatica (2 nel gruppo trattato e 1 nel gruppo non trattato) e un solo evento di trombosi venosa profonda sintomatica (nel gruppo non trattato). Infine, sono stati osservati 8 eventi tromboembolici asintomatici diagnosticati mediate screening sistematico nei pazienti non trattati e 4 nei pazienti trattati. Sebbene, come detto, la potenza statistica fosse inadeguata, i dati non sembrano confermare l'ipotesi che il punteggio di Khorana sia in grado di individuare il sottogruppo di pazienti in cui è vantaggioso praticare profilassi antitrombotica con dalteparina.

L'introduzione dei DOAC ha fornito l'opportunità di rivalutare la possibilità di profilassi primaria. Lo studio AVERT ha reclutato pazienti ambulatoriali con neoplasia maligna, un punteggio di Khorana ≥ 2 e indicazione a chemioterapia [14]. I pazienti sono stati suddivisi a ricevere apixaban al dosaggio di 2,5 mg ogni 12 ore o placebo. Da notare che la presenza di fattori di rischio emorragici rappresen-

tava uno specifico criterio di esclusione. L'analisi delle curve di Kaplan-Meier ha permesso di confermare una significativa riduzione del rischio tromboembolico in corso di profilassi, a fronte però di un significativo aumento del rischio di sanguinamento maggiore. Nello specifico, il rischio relativo di eventi tromboembolici nei pazienti in trattamento attivo rispetto al placebo è risultato di 0,41 [0,26-0,65]; p < 0,001; il rischio di sanguinamenti maggiori è stato di 2,00 [1,01-3.95]; p = 0,046). Il risultato relativo al sanguinamento può sembrare inaspettato, visto che lo studio AMPLIFY-EXT aveva dimostrato che apixaban 2,5 mg x2/die non era associato a rischio emorragico significativamente diverso rispetto al placebo nella popolazione generale di pazienti in terapia estesa dopo un episodio tromboembolico venoso [15]; tuttavia, è necessario considerare che i pazienti neoplastici sono caratterizzati da un aumento del rischio emorragico oltre che di quello tromboembolico [16]. Uno studio analogo, denominato CASSINI, è stato condotto utilizzando rivaroxaban al dosaggio di 10 mg/die. Anche in questo caso sono stati reclutati pazienti con neoplasia attiva, un punteggio di Khorana ≥ 2 e la necessità di iniziare chemioterapia. Lo studio non ha mostrato differenze significative in termini di sviluppo di eventi tromboembolici nel periodo prespecificato di trattamento (cioè nella cosiddetta popolazione "intention to treat"). Tuttavia, l'analisi limitata all'effettivo periodo di trattamento ha invece evidenziato una significativa riduzione del rischio nei pazienti trattati rispetto ai pazienti che avevano ricevuto placebo (rischio relativo 0,4 [0,2-0,8]. Si sono verificati sanguinamento maggiori nel 2% dei pazienti trattati con rivaroxaban e nell'1% dei pazienti che avevano ricevuto placebo. Gli studi AVERT e CASSINI, insieme ad uno studio di fase 2 con apixaban, sono stati inseriti in una metanalisi che ha confermato una riduzione significativa del rischio di eventi tromboembolici (rischio relativo 0,51 [0,43-0,61]) accompagnato da un aumento non statisticamente significativo dei sanguinamenti maggiori (rischio relativo (1,30 [0,98-1,73]). La riduzione di TEV è stata particolarmente evidente in pazienti con tumore del pancreas (OR 0.26; IC 95% 0.14-0.48), e del polmone (OR 0.42, IC 95% 0.26-0.67 [17]).

Come si evince dalle evidenze presentate, al momento non possono essere proposte raccomandazioni solide relativamente all'opportunità di intraprendere profilassi primaria antitrombotica in pazienti neoplastici ad elevato rischio di trombosi sulla base del punteggio di Khorana e candidati e chemioterapia. Le linee-guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica riportano che "nei pazienti ambulatoriali con tumori solidi selezionati per l'elevato rischio tromboembolico, che ricevono un trattamento chemioterapico, la profilassi primaria può essere presa in considerazione sia con eparina a basso peso molecolare (EBPM) che con apixaban o rivaroxaban" attribuendo alla raccomandazione una forza positiva debole [18]. È ipotizzabile che i pazienti con tumore del pancreas e del polmone siano quelli in cui la profilassi ha la maggior probabilità di conferire un beneficio netto ma non sono disponibili studi che abbiano selezionato solo questi pazienti. Va peraltro notato, infine, che le schede tecniche dei farmaci citati non prevedono al momento questa indicazione.

I DOAC utilizzati negli studi citati in precedenza, apixaban e rivaroxaban, sono entrambi inibitori del fattore Xa. Sono in corso studi di fase 2 relativi a farmaci inibitori del fattore XIa nell'ipotesi, confermata da numerosi dati sperimentali, che l'inibizione del fattore XIa sia associata a marcata riduzione del rischio trombotico senza influenzare significativamente il rischio emorragico [19]. È possibile che l'introduzione in commercio di inibitori del fattore XIa modifichi radicalmente lo scenario attuale.

POSSIBILI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DEI FARMACI ANTITUMORALI CON I DOAC

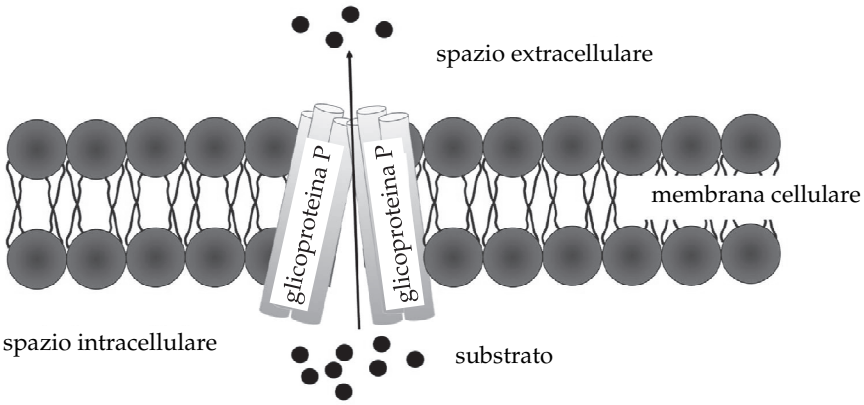
Uno dei possibili vantaggi dei DOAC rispetto agli inibitori della vitamina K è la riduzione delle interazioni farmacologiche. È tuttavia necessario tenere presente che, qualora presenti, tali interazioni sono di più difficile controllo, dal momento che il dosaggio plasmatico dei DOAC, contrariamente a

quanto avviene con gli inibitori della vitamina K, non viene normalmente sottoposto a monitoraggio.

La glicoproteina-p (P-glycoprotein, P-gp) è una proteina di trasporto che le cellule utilizzano, tra l'altro, per eliminare sostanze estranee, inclusi i farmaci. Le molecole che vengono estruse dal citoplasma attraverso la P-gp ne vengono considerate substrati (**Figura 2**).

Figura 2

Rappresentazione schematica della proteina di trasporto glicoproteina p.

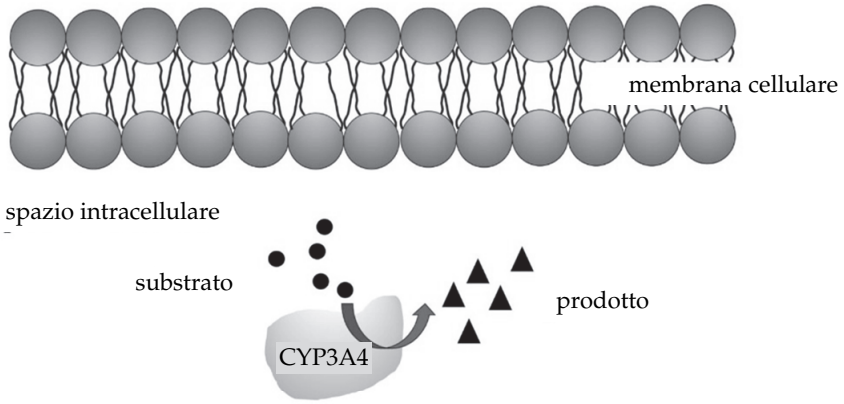


Tutti i DOAC sono, in varia misura, substrati di P-gp. In particolare, dabigatran è considerato un substrato "estensivo", mentre apixaban, edoxaban e rivaroxaban sono substrati "moderati". Molte molecole utilizzate nella terapia dei tumori inibiscono o stimolano l'attività di P-gp e di conseguenza aumentano o riducono, rispettivamente, la concentrazione del farmaco anticoagulante. La co-somministrazione di un DOAC e di un induttore o di un inibitore di P-gp è pertanto potenzialmente problematica [20].

Il citocromo CYP3A4, un membro della famiglia dei citocromi P450, è un ulteriore meccanismo di modulazione della farmacodinamica di molti farmaci, inclusi alcuni DOAC (**Figura 3**).

Figura 3

Rappresentazione schematica di CYP3A4.



Mentre apixaban e rivaroxaban sono metabolizzati in parte tramite CYP3A4, la eliminazione di edoxaban e di dabigatran attraverso questo enzima è trascurabile. Dal momento che anche CYP3A4 può essere inibito o stimolato da molti farmaci antitumorali, la somministrazione contemporanea di questi farmaci con apixaban e rivaroxaban deve essere valutata con attenzione [20] (**Tabella 2**).

Tabella 2

Proprietà farmacocinetiche degli anticoagulanti diretti (DOAC) e sintesi delle raccomandazioni dei produttori sull'uso concomitante di farmaci come riportato nel European Summaries of Product Characteristics.

	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Dabigatran
Proprietà farmacocinetiche				
CYP3A4	Substrato (minore) Elimina il 15% del farmaco attivo	Substrato (minore) Elimina il 18% del farmaco attivo	Substrato (trascurabile) Elimina il 4% del farmaco attivo	–
P-glicoproteina	Substrato (moderato)	Substrato (moderato)	Substrato (moderato)	Substrato (esteso)
Raccomandazioni sull'uso concomitante di farmaci				
Farmaci che dovrebbero essere evitati	Forti Inibitori di entrambi CYP3A4 e P-gp Forti induttori di entrambi di CYP3A4 e P-gp	Forti inibitori di entrambi CYP3A4 e P-gp Forti induttori di CYP3A4	Non menzionati	Forti inibitori di P-gp e tutti gli induttori di P-gp
Farmaci che potrebbero portare alla riduzione della dose di DOAC	Non menzionati	Non menzionati	Tutti gli induttori di P-gp	Moderati inibitori di P-gp
Farmaci che dovrebbero essere usati con cautela	Non menzionati	Forti e moderati inibitori di CYP3A4	Tutti gli induttori P-gp	Moderati inibitori di P-gp
Farmaci che possono essere usati con DOAC	Moderati e lievi inibitori di P-gp e/o di CYP3A4	Non menzionati	Lievi inibitori di P-gp	Non menzionati

È importante osservare che per la maggior parte dei casi, le interazioni sono ipotizzate sulla base delle caratteristiche farmacodinamiche dei farmaci, ma non sono mai state effettivamente valutate in vivo. Tuttavia, nella pratica clinica, è opportuno che nei pazienti in cui sia indicata la somministrazione contemporanea di un DOAC e di un farmaco di cui si sospetti o si conosca un'attività di modulazione di P-gp e/o di CYP3A4, la possibilità di una interazione clinicamente rilevante venga presa in considerazione. Edoxaban è da preferire quando l'ipotetica interazione è legata a modulazione di CYP3A4 (anche dabigatran offre teoricamente la stessa opportunità, ma di fatto non sono stati condotti studi nei pazienti neoplastici con dabigatran, che pertanto risulta raramente indicato in questa popolazione).

Sono disponibili varie tabelle, come quella proposta dalla European Heart Rythm Association [21] (**Tabella 3**), in cui sono elencate le possibili interazioni farmacologiche che peraltro possono risultare incomplete perché il numero di farmaci antitumorali (per

esempio degli inibitori delle protein-chinasi) aumenta molto velocemente e può essere difficile reperire informazioni sufficientemente aggiornate. Una possibilità di affrontare il problema è offerta dal dosaggio plasmatico, che, sebbene non indicato nella routine clinica, è comunque alla portata di molti laboratori e consente di verificare se il DOAC assunto raggiunga una concentrazione plasmatica adeguata, in base all'intervallo terapeutico. Infine, è stato ipotizzato che distanziare il più possibile la somministrazione del DOAC e del farmaco con dubbia interferenza con esso possa ridurne l'interazione [22].

Tabella 3

Esempi di raccomandazioni relative alle associazioni tra DOAC e alcuni farmaci antitumorali (dalle linee-guida della European Heart Rythm Association [21])

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Cisplatino, Carboplatino, Oxaliplatino	Non reazioni anticipate rilevanti				
Etoposide	Lieve inibizione di CYP3A4 e competizione CYP3A4/Glicoproteina-P				
Imatinib, Crizotinib	Forte inibizione della Glicoproteina-P Moderata inibizione di CYP3A4 e competizione CYP3A4/Glicoproteina-P				
Tamoxifene	Forte inibizione della Glicoproteina-P Lieve inibizione di CYP3A4, competizione CYP3A4				
Bevacizumab	–				

	non sono disponibili dati clinici o farmacologici.
	non reazioni anticipate rilevanti.
	richiesta cautela soprattutto in caso di utilizzo di più farmaci insieme.
	non consigliabile a causa dell'aumento dei livelli plasmatici.

BIBLIOGRAFIA

1. Lillicrap D. Introduction to a series of reviews on cancer-associated thrombotic disease. Blood 2013; 122: 1687-1688.
2. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. Blood 2021; 137: 1959-1969.
3. Seng S, Liu Z, Chiu SK et al. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer Treated With Cisplatin: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Clinical Oncology 2012; 30: 4416-4426.
4. Edelman MJ, Clark JI, Chansky K et al. Randomized phase II trial of sequential chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (SWOG 9806): carboplatin/gemcitabine followed by paclitaxel or cisplatin/vinorelbine followed by docetaxel. Clin Cancer Res 2004; 10: 5022-5026.
5. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische On kologie. J Clin Oncol 2008; 26: 1435-1442.
6. Matthews A, Stanway S, Farmer RE et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular di-

sease in female breast cancer survivors: systematic review. BMJ 2018; 363: k3845.
7. Patel JN, Jiang C, Hertz DL et al. Bevacizumab and the risk of arterial and venous thromboembolism in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer treated on Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90401 (Alliance). Cancer 2015; 121: 1025-1031.
8. Ades S, Pulluri B, Holmes CE, Lal I, Kumar S, and Littenberg B. Risk factors for venous thromboembolism in metastatic colorectal cancer with contemporary treatment: A <scp>SEER-Medicare</scp> analysis. Cancer Medicine 2022; 11: 1817-1826.
9. Bhargavi P, Littenberg B, Lal I, Holme CE, and Ades S. Factors for Venous Thromboemblism in Metastatic Colon Cancer Patients in the Contemporary Treatmen Era: A SEER-Medicare Data Analysis. Blood 2016; 128: 2598.
10. Qi WX, Min DL, Shen Z et al. Risk of venous thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 2013; 132: 2967-2974.
11. Miroddi M, Sterrantino C, Simmonds M et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab). Int J Cancer 2016; 139: 2370-2380.
12. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, and Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Oncol 2012; 23: 1672-1679.
13. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, and Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev 2016; 12: CD008500.
14. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R *et al.* Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. New Engl J Med 2019; 380: 711-719.
15. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 368: 699-708.
16. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A *et al.* Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002; 100: 3484-3488.
17. Becattini C, Verso M, Muňoz A, and Agnelli G. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. Haematologica 2020; 105: 838-848.
18. https://www.aiom.it/wpcontent/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Tromboembolismo.pdf.
19. Wang TF, Khorana AA, Agnelli G et al. Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: Recent Advances, Unmet Needs, and Future Direction. Oncologist 2023; oyad116.
20. Hellfritzsch M, Henriksen JN, Holt MI, and Grove EL. Drug-Drug Interactions in the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism with Direct Oral Anticoagulants. Semin Thromb Hemost 2023 Feb 2; doi: 10.1055/s-0043-1762596.
21. Steffel J, Collins R, Antz M *et al.* 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace 2021; 23: 1612-1676.
22. Ferri N, Colombo E, Tenconi M, Baldessin L, and Corsini A. Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): From Pharmacological to Clinical Practice. Pharmaceutics 2022; 14: 1120.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Prof. Alessandro Celi
Direzione Area di Medicina
Università degli Studi di Pisa
Via Paolo Savi, 8 – 56124 – Pisa (PI)
Tel.: + 39 050 995 236
E-mail: alessandro.celi@unipi.it

Fibrillazione atriale e neoplasie: scelta dell'anticoagulante

Non valvular atrial fibrillation and cancer: the choice of antiacoagulation

Paola Francesca Capozza, MD [1]; Raffaele De Caterina, MD, PhD [1, 2]

[1] *Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana*
[2] *Cattedra di Cardiologia, Università di Pisa*

ABSTRACT

La fibrillazione atriale rappresenta l'aritmia sostenuta più frequente nella popolazione generale e la sua incidenza è in costante aumento. D'altro canto, sebbene grazie alle politiche di screening e all'avanzamento delle terapie, la sopravvivenza nella popolazione affetta da neoplasie sia sensibilmente aumentata, rimane il fatto che i pz affetti da cancro in fase attiva hanno un rischio molto maggiore, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare la fibrillazione atriale.
Questo pone il medico cardiologo ed il medico oncologo di fronte alla necessità di intraprendere una terapia anticoagulante efficace e sicura per il paziente. I farmaci anticoagulanti diretti rappresentano sicuramente la prima scelta terapeutica, anche se è necessaria una valutazione accurata delle terapie concomitanti del paziente, un attento monitoraggio clinico ed un approccio dinamico all'evoluzione della storia clinica del singolo paziente.

Parole chiave: Fibrillazione atriale; Cancro; Anticoagulazione.

Atrial fibrillation is the most frequent sustained arrhythmia in the general population and its incidence is constantly increasing. On the other hand, even if thanks to screening policies and the advancement of therapies, survival in the population affected by cancer has significantly increased, patients affected by cancer in the active phase are at higher risk, compared to general population, to develop atrial fibrillation.
This places the cardiologist and the oncologist in front of the need to undertake an effective and safe anticoagulant therapy for the patient. Direct anticoagulant drugs certainly represent the first therapeutic choice, even if an accurate evaluation of the patient's concomitant therapies, careful clinical monitoring and a dynamic approach to the evolution of the individual patient's clinical history are necessary.

Key words: *Atrial fibrillation; Cancer; Anticoagulation.*

INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia sostenuta più diffusa e ricorrente nella pratica clinica con un incremento esponenziale con l'avanzare dell'età. L'invecchiamento delle popolazioni in tutto il mondo e l'aumento della sopravvivenza delle malattie croniche, fanno si che, per questa aritmia, possa essere giustificato il termine di epidemia globale. Ne soffre circa il 1,5-2% della popolazione generale, fino ad arrivare al 10% all'età di 80 anni e al 18% a 85 anni. La sua prevalenza raddoppierà entro i prossimi 50 anni. La fibrillazione atriale è un fattore di rischio maggiore che aumenta di 5 volte il rischio di stroke, di 3 volte quello di scompenso cardiaco ed in generale aumenta la mortalità a parità di tutte le altre condizioni presenti nella popolazione [1].

Naturalmente oltre all'età, molteplici condizioni predispongono all'insorgenza di FA, sia cardiovascolari come l'ipertensione, lo scompenso cardiaco, le valvulopatie che non cardiovascolari, come la BPCO, il distiroidismo, le disionie o l'insufficienza renale cronica.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha confermato come la patologia neoplastica, insieme alle malattie cardiovascolari, rappresenti la causa principale di morbilità e mortalità nelle popolazioni occidentali. Infatti, per quanto l'aspettativa di vita dei

pazienti affetti da patologia neoplastica sia migliorata, grazie alle politiche di screening ed agli avanzamenti in campo diagnostico e terapeutico, purtroppo il *global burden* di malattia è sempre molto alto ed in continua crescita [2].

EPIDEMIOLOGIA

La fibrillazione atriale può spesso preesistere in pazienti con cancro di nuova diagnosi o manifestarsi con maggiore frequenza poco dopo la diagnosi di cancro.

Il termine di *cancro attivo* generalmente si utilizza per descrivere un gruppo di pazienti con una diagnosi recente di cancro, per esempio nei 6 mesi precedenti, o che sono attualmente o sono stati recentemente trattati con farmaci antitumorali o coloro che hanno un cancro metastatico, localmente avanzato e ricorrente, inoperabile oppure in una fase *end stage*.

I pazienti con cancro attivo e fibrillazione atriale hanno un rischio particolarmente elevato di complicanze tromboemboliche, poiché entrambe le condizioni comportano di *per se* un aumentato rischio di fenomeni trombotici.

I malati di cancro hanno un rischio di fibrillazione atriale superiore del 47% rispetto ai pazienti senza cancro [3]. Di contro, è stato documentato anche un aumento della probabilità di diagnosticare incidentalmente il cancro nei pazienti con FA nota, tanto da rendere questa relazione bidirezionale.

In un largo studio epidemiologico su oltre 24.000 pazienti, al momento della diagnosi di cancro la prevalenza di FA era 2,4%, mentre una FA di nuova insorgenza si sviluppava in un ulteriore 1,8% dei pazienti. FA di nuova insorgenza si associava ad un rischio raddoppiato di tromboembolismo e ad un rischio di 6 volte superiore di scompenso cardiaco [3].

In una popolazione di pazienti affetti da fibrillazione atriale (> 28000) è stata valutata la prevalenza di cancro colon rettale rispetto ad una popolazione non affetta da FA (> 280000), ottenendo uno 0,59% vs 0.05% (HR: 11,8) di rischio superiore nel gruppo dei pazienti fibrillanti [4]. Così come, in una coorte di oltre 269.000 pazienti è stato dimostrato un rischio standardizzato 5 volte maggiore di ricevere una diagnosi di cancro nei tre mesi successivi alla diagnosi dell'aritmia [5].

Il tumore mammario è la neoplasia più diffusa nella popolazione femminile [6]. Guha A et al hanno condotto uno studio sulla popolazione femminile statunitense, utilizzando il database SEER-Medicare che ha raccolto dati da vari registri dal 2007 al 2014, coprendo circa il 35% di tutta la popolazione statunitense. Dallo studio di questi dati è emerso che l'incidenza di FA di nuova insorgenza dopo la diagnosi di cancro al seno era dello 0,6% [intervallo di confidenza (CI) 95% 0,5-0,7%] a 30 giorni, 2,1% (95 CI 1,9-2,4%) a 6 mesi e 3,3% (CI 95% 3,0-3,5%) ad 1 anno. Questa aumentata incidenza è rimasta superiore rispetto alle pazienti non affette da carcinoma mammario anche al follow up ad un anno. L'incidenza della FA era più alta nei primi 60 giorni dalla diagnosi di cancro e, così come nella popolazione generale, più alta nella popolazione più anziana e di etnia nera. Inoltre, più lo stadio della neoplasia mammaria è avanzato, più alto è il rischio di sviluppare FA, con una probabilità di oltre il 300% nei pazienti affetti da tumore in stadio avanzato (stadio IV) rispetto a quelli in stadio iniziale (stadio I). Infine, in questo studio, la presenza di FA di nuova insorgenza dopo una recente diagnosi di carcinoma mammario aumentava la mortalità cardiovascolare ad un anno, ma non la mortalità correlata al cancro al seno, specie se la fibrillazione atriale veniva documentata entro 30 giorni dalla diagnosi di cancro [7, 8], dimostrando come la FA da sola rappresenti un fattore prognostico estremamente negativo in questi pazienti. Inoltre, è ormai noto che esiste un rischio diverso di sviluppare la fibrillazione atriale a seconda del timing di insorgenza e del tipo di neoplasia. La forma più frequente di fibrillazione atriale correlata al cancro è quella post-operatoria. La fibrillazione atriale è particolarmente frequente dopo chirurgia toracica, in particolare dopo resezione polmonare per carcinoma del polmone, un'associazione segnalata già dall'inizio degli anni '70. In un'ampia coorte di 13.906 pazienti sottoposti a chirurgia

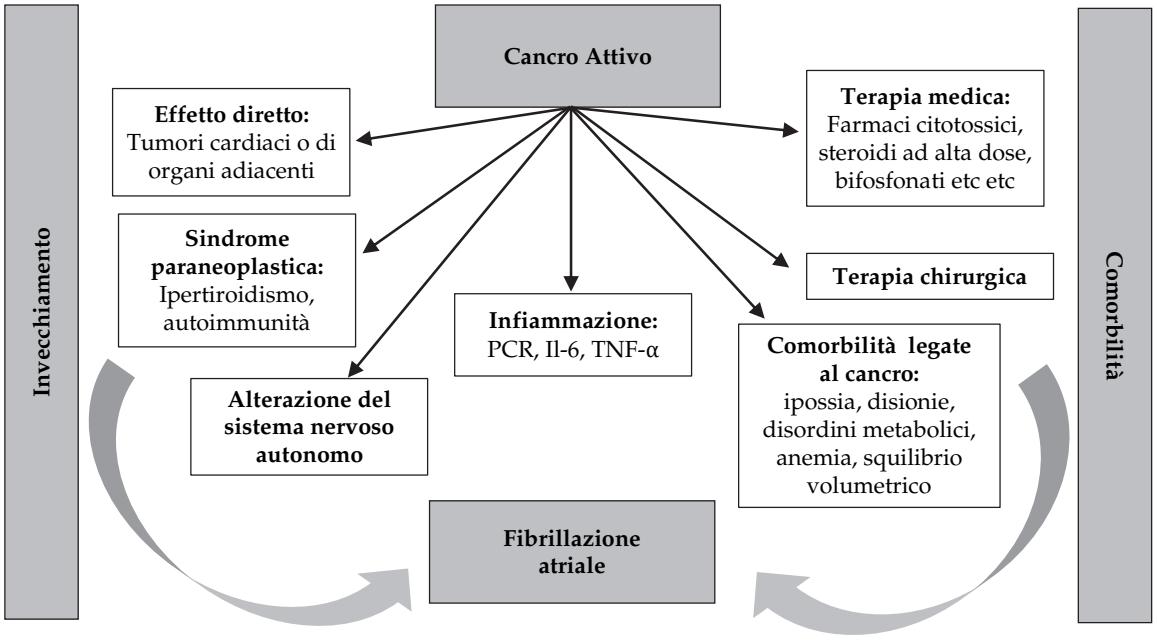
per carcinoma polmonare, la FA si è verificata nel post-operatorio nel 12,6% dei casi [9], con percentuali che possono salire fino al 30% in altre casistiche. Fibrillazione atriale post operatoria è stata associata al 4.4% di 563 pazienti sottoposti a colectomia elettiva per carcinoma del colon retto [10], così come nel 9,2% di 207 pazienti sottoposti ad esofagectomia per cancro esofageo [11]. L'incidenza della FA varia anche in base al sottotipo di neoplasia. In un registro danese che ha seguito 4,324,545 individui dal 2000 al 2012, la diagnosi di cancro è stata fatta in 316,040 pazienti. Per tutti i tipi di cancro, l'incidenza di fibrillazione atriale era più alta che nei pazienti non neoplastici, con una incidenza di 17.4 per 1.000 persone ad anno vs 3,7 per 1.000 nella popolazione generale; tutti i tipi di cancro si associano ad un rischio aumentato di FA, in particolare il tumore al polmone, sia nell'uomo che nella donna, i tumori del tratto gastro-intestinale nell'uomo e del tratto genito-urinario nella donna. Sebbene sia più alto nei primi 90 giorni, l'associazione rimane significativa fino a 5 anni dopo la diagnosi di cancro [12]. Infine dobbiamo considerare che alcuni farmaci antitumorali possono aumentare l'incidenza di fibrillazione atriale in un range che va dal 2.2 al 16.7%. Alcuni farmaci fortemente associati al rischio di sviluppare FA sono gli agenti alchilanti (Cisplatino, Ciclofosfamide, ifosfamide), antracicline, inibitore delle tirosin chinasi (Ibrutinib, Sorafenib, Sunitinib). In tutti i casi la fibrillazione atriale impatta negativamente sulla prognosi dei pazienti, aumentando la mortalità, allungando l'ospedalizzazione e i tempi di permanenza in ambiente intensivo.

FISIOPATOLOGIA

Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare la patogenesi della FA nei pazienti affetti da neoplasie (**Figura 1**).

Figura 1

Fisiopatologia della fibrillazione atriale nei pazienti affetti da cancro attivo.



Il cancro può indurre FA *direttamente* attraverso l'invasione del cuore da parte di tumori cardiaci primitivi o metastatici o di tumori di organi adiacenti.

Più comunemente però, il cancro può causare FA attraverso una serie di meccanismi *indiretti* come l'età avanzata, lo squilibrio volumetrico, l'ipossia, le anomalie elettrolitiche e metaboliche, le infezioni, l'anemia, la disregolazione del sistema nervoso autonomo e varie manifestazioni paraneoplastiche come l'iperparatiroidismo o le reazioni autoimmuni.

I farmaci antitumorali e altre terapie oncologiche di supporto sono stati ulteriormente associati alla FA. Un'analisi di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha identificato un lungo elenco di farmaci antitumorali sistemici associati a fibrillazione, come gli agenti alchilanti, le antracicline, gli antimetaboliti, i taxani, gli inibitori della bruton kinasi, gli inibitori BCR-Abl, gli inibitori dei proteosomi, gli inibitori dei immune checkpoint, gli agenti immunomodulatori, gli anticorpi monoclonali. Questa cardiotossicità aritmica si può manifestare precocemente entro 24 ore dalla somministrazione del farmaco, come nel caso del cisplatino o della gemcitabina, oppure a distanza di parecchi gironi o addirittura mesi dopo come nel caso dell'ibrutinib [13, 14].

Il cancro e la FA condividono fattori di rischio comuni che potrebbero aprire la strada simultaneamente alle due condizioni. In particolare, l'infiammazione sembra essere un denominatore comune alla base di cancro, FA e rischio trombotico. Sappiamo infatti che essa svolge un ruolo importante nella sopravvivenza, proliferazione, angiogenesi e progressione/metastatizzazione del tumore [15]. Si ritiene che l'infiammazione sia coinvolta nel tromboembolismo cancro-relato che è definito dall'interazione di tre fattori principali che sono gli effetti protrombotici del tumore, le proprietà procoagulanti di varie terapie antineoplastiche e da fattori legati al paziente (età, sesso, immobilità, obesità, comorbilità come infezioni, insufficienza renale, o deficit ereditari p.es. del fattore V di Leiden).

L'infiammazione, attivata dai fattori di rischio cardiovascolare e dalle varie comorbilità del paziente, svolge un ruolo *trigger* nelle alterazioni strutturali, elettriche e funzionali atriali che portano poi all'insorgenza della fibrillazione.

La produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), che sono sottoprodotti del metabolismo cellulare e dell'utilizzo di ossigeno, è stata associata ad un aumentato rischio di sviluppare il cancro attraverso meccanismi di danno al DNA e di destabilizzazione genetica, e sembra essere un fattore importante nell'associazione tra infiammazione da un lato e FA e cancro dall'altro.

Un aumento di marcatori biologici espressione di infiammazione, come la proteina C-reattiva, il fattore di necrosi tumorale alfa e le interleuchine 2, 6 e 8 sono stati effettivamente trovati elevati in pazienti con cancro e sono associati ad un rischio aritmico più elevato.

Infine, il coinvolgimento del sistema immunitario come fenomeno paraneoplastico potrebbe, attraverso la formazione di autoanticorpi diretti contro antigeni tumorali, scatenare una reazione immune contro le strutture atriali e sostenere, di fatto, la fibrillazione stessa [16, 17].

TRATTAMENTO: TERAPIA ANTICOAGULANTE

La gestione terapeutica dei pazienti affetti da cancro attivo e fibrillazione atriale dovrebbe seguire quello che le linee guida stabiliscono per la popolazione generale. Se questo può essere abbastanza facile per quanto riguarda il controllo dei sintomi dell'aritmia, attraverso una strategia di controllo del ritmo o della frequenza cardiaca, o un attento management dei fattori di rischio cardiovascolare associati o le comorbilità, molto più complessa risulta in questa sottopopolazione di pazienti la scelta della terapia ottimale per la profilassi antitrombotica.

Questo è essenzialmente dovuto alla estrema complessità di questi pazienti, che appartengono alla classe degli esclusi dai grandi trial essenzialmente sia per la loro tendenza protrombotica/pro-

emorragica, che per i rapidi cambiamenti della funzionalità renale ed epatica ed anche per il potenziale utilizzo di farmaci chemioterapici che interagiscono con gli inibitori diretti attraverso la glicoproteina P o il citocromo P450 3A4 (CYP3A4), rendendo estremamente dinamica e complessa la scelta dell'anticoagulante nel singolo paziente.

I pazienti con fibrillazione atriale e cancro attivo possono avere un più alto rischio trombotico come abbiamo già detto, sia per il tipo di tumore (pancreatico, ovarico, gastrico, polmonare) che per le chemioterapie concomitanti. D'altra parte, questi pazienti hanno anche un rischio più elevato di sanguinamento, specie i pazienti con tumori intracranici, gastrointestinali, genitourinari o ematologici. Spesso le terapie possono causare trombocitopenia da mielotossicità.

In uno studio su 2.288 pazienti con FA trattati con DOAC, il rischio sia di eventi tromboembolici che di sanguinamenti maggiori era 4 volte superiore nei pazienti con cancro attivo rispetto a quelli senza cancro o con cancro non attivo [HR di tromboembolia, 4,03 (1,35-12,03); HR per sanguinamento maggiore, 3,87, 95% CI, 2,16-6,94)] [18].

Gli score di rischio largamente consigliati ed utilizzati per predire il rischio trombo-embolico od emorragico nella popolazione generale affetta da FA, non sono stati sufficientemente studiati e validati nei pazienti con cancro, incluso il punteggio CHA_2DS_2VASc (insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, Diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio o tromboembolia, malattia vascolare, Età 65-74, Sesso) ed il punteggio HAS-BLED (ipertensione, alterata funzionalità renale o epatica, ictus, anamnesi di sanguinamento o predisposizione, INR labile, età, farmaci), normalmente utilizzato per la stima del rischio di sanguinamento. Entrambi questi score sembrano sottostimare il rischio nei pazienti con fibrillazione atriale e cancro concomitante, secondo un ampio studio di coorte [19].

Un altro importante aspetto è legato alle interazioni farmacologiche tra i farmaci anticoagulanti e le terapie anti tumorali o altre terapie di supporto prescritte, che possono attenuare o intensificare l'effetto anticoagulante, aumentando così rispettivamente il rischio trombo-embolico o le complicanze emorragiche [20]. In uno studio condotto su 115.362 sulla presenza delle interazioni farmaco-farmaco (IFF) in pazienti affetti da FA o trombo-embolismo venoso che ricevevano una nuova prescrizione di DOAC, un terzo dei pazienti presentava una IFF potenziale e il 12,6% aveva almeno 2 IFF. I pazienti con complicanze emorragiche avevano una incidenza di IFF pari all'85% [21]. Fragilità, comorbilità e politerapie, tipiche dei pazienti neoplastici, compromettono la tolleranza e la sicurezza del farmaco e complicano di fatto le IFF.

Tutti e quattro i DOAC autorizzati sono substrati per la glicoproteina P e quindi dovrebbero essere evitati in associazione a farmaci potenti inibitori o induttori della glicoproteina P. Inoltre, rivaroxaban e apixaban sono metabolizzati dal CYP3A4 e devono essere utilizzati con estrema cautela con altri induttori o inibitori del CYP3A4 (vedi **Tabella 1**).

Tabella 1

Interazioni farmaco-farmaco tra i principali farmaci anti-tumorali e i DOAC.

Interazione con il CYP3A4 (Rivaroxaban e Apixaban)	Interazioni con P-gp (tutti i DOAC)
• **Agenti antimicotici:** Paclitaxel, Vinblastina • **Antracicline:** Doxorubicina • **Inibitori delle Tirosin-chinasi:** Imatinib, Crizotinib, Vemurafenib, Vandetanib, Sunitinib • **Agenti ormonali:** Abiratenone, Enzalutamide • **Agenti immuno-modulanti:** desametasone	• **Agenti antimicotici:** Vinblastina • **Antracicline:** Doxorubicina • **Inibitori delle Tirosin-chinasi:** Imatinib, Crizotinib, Vandetanib, Sunitinib • **Agenti ormonali:** Abiratenone, Enzalutamide • **Agenti immuno-modulanti:** desametasone

Una web-survey pubblicata da Boriani et al. condotta su 960 medici (82,4% cardiologi, 75,5% dei quali europei) ha documentato come, tra gli attuali farmaci disponibili per la prevenzione dell'ictus nella fibrillazione nei pazienti con cancro attivo, i DOAC siano stati preferiti dal 62,6% degli intervistati, con valori inferiori per l'eparina a basso peso molecolare (LMWH) (24,1%) e per warfarin (solo il 7,3%).

Circa il 46% degli intervistati ha ritenuto che i DOAC dovrebbero essere utilizzati in tutti i tipi di cancro tranne che nei tumori gastrointestinali non operabili. Per il 33,5% degli intervistati il problema maggiore relativo all'uso dei DOAC è la mancanza di studi controllati sul rischio di sanguinamento ed il rischio di interazioni farmacologiche (31,5%). La decisione sull'anticoagulazione ha coinvolto un cardiologo nel 27,8% dei casi, un cardiologo e un oncologo nel 41,1%[22]. Questa difficoltà di valutazione e scelta terapeutica in questo particolare gruppo di pazienti, fa si che la terapia anticoagulante non sia prescritta nel 44% dei pazienti neoplastici fibrillanti, a fronte di un elevato rischio trombo-embolico e di un accettabile rischio emorragico[23].

Gli antagonisti della vitamina K (AVK) presentano numerosi limiti nel *setting* del paziente fibrillante e con cancro attivo: interazioni multiple con numerosi agenti antitumorali, difficoltà a raggiungere e mantenere un TTR ottimale a causa delle frequenti complicanze gastrointestinali del cancro come il vomito, la malnutrizione o l'insufficienza epatica. In uno studio condotto su pazienti con FA di nuova diagnosi e cancro, non vi è stato alcun beneficio dalla terapia con AVK, principalmente secondario ad un controllo sub-ottimale dell'INR, poiché solo il 12% di questi pazienti risultava in *range* terapeutico[24]. Inoltre, la terapia con AKV è stata associata ad un rischio di sanguinamento 6 volte più elevato nei pazienti con cancro rispetto a quelli senza. Questi farmaci presentano poi una difficile gestione nel peri-operatorio. Tuttavia, gli AVK rimangono gli unici anticoagulanti attualmente indicati per la fibrillazione atriale valvolare, ovvero i pazienti affetti da stenosi mitralica severa e nei pazienti portatori di protesi valvolare meccanica.

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono state a lungo i farmaci di riferimento per la prevenzione primaria e secondaria del tromboembolismo venoso nei pazienti neoplastici. Non presentano grosse interazioni farmacologiche con i farmaci anti-tumorali e possono essere somministrate per via parenterale, per cui il loro assorbimento non è influenzato da complicanze frequenti come il vomito od altri disturbi gastrointestinali. Le EBPM sembrano avere proprietà anti-tumorali, in particolare antiproliferativa, antiangiogenica ed azione antimetastatica[25].

Diverso è il loro utilizzo nell'ambito della fibrillazione atriale; tutti gli studi di confronto nei pazienti affetti da questa aritmia sono stati fatti con AVK, per cui non ci sono evidenze sull'efficacia delle EBPM nella prevenzione dell'ictus o dell'embolia sistemica nella FA. Ciononostante, questi farmaci vengono spesso usati come alternative agli anticoagulanti orali nella FA, compreso il *bridging* periprocedurale o la cardioversione elettrica guidata dall'ecocardiografia transesofagea[26].

Gli anticoagulanti orali diretti rappresentano attualmente gli agenti di prima linea per la prevenzione del trombo-embolismo sistemico e lo *stroke* nei pazienti con fibrillazione atriale nella popolazione generale[27]. Analisi *post hoc* di numerosi trial con i DOAC hanno dimostrato la stessa efficacia di questi farmaci anche nella popolazione affetta da fibrillazione atriale e cancro. In particolare, i DOAC, e più specificamente rivaroxaban, apixaban e edoxaban, sembrano aver preservato l'efficacia e la sicurezza rispetto ai AVK per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FA e cancro. In 2568 pazienti consecutivi *di real life* affetti da fibrillazione atriale e nuova diagnosi di neoplasia, sono state valutate l'incidenza di stroke/tromboembolismo sistemico, sanguinamenti maggiori e mortalità per tutte le cause. Di questi pazienti 140 (36.1%) erano in terapia con dabigatran, 138 (35.6%) in terapia con apixaban e 110 (28.3%) con rivaroxaban. In questo studio tutti i DOAC si sono dimostrati superiori al warfarin in termini di riduzione statistica-

mente significativa di eventi tromboembolici/ictus ($p < 0.001$), sanguinamenti maggiori ($p < 0.001$) e mortalità per tutte le cause ($p < 0.001$) [28]. Inoltre, due meta-analisi hanno ulteriormente confermato i migliori risultati dei DOAC rispetto al AVK, in termini di ridotto rischio tromboembolico ed emorragico [29].

Tuttavia, i pazienti con cancro attivo erano notevolmente sottorappresentati nei grandi trial che hanno comparato i DOAC con warfarin. Nello studio ROCKET-AF, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban rispetto a warfarin nella fibrillazione atriale, una anamnesi positiva per cancro era presente nel 4,5% dei pazienti, mentre un cancro metastatico in meno dello 0,1% dei casi [30]. Nel trial ARISTOTELE in cui è stato valutato apixaban versus warfarin, il 6,6% dei pazienti arruolati aveva una storia di cancro, mentre solo lo 0,7% aveva un tumore maligno attivo [31]. Infine, nello studio ENGAGE-AF con edoxaban, i pazienti con cancro erano generalmente esclusi, sebbene un cancro attivo sia stato diagnosticato nel corso dello studio nel 5,5% della popolazione [32]. Una sottoanalisi dello studio ARISTOPHANES ha confrontato il rischio di ictus/embolia sistemica e sanguinamento maggiore tra i pazienti affetti da FA e cancro attivo a cui erano stati prescritti DOAC o warfarin. Su un totale di 40.271 pazienti (29% cancro alla prostata, 17% cancro della mammella, 14% di tumori del tratto genito-urinario e 13% del polmone), il 38% dei pazienti era in terapia con warfarin. Rispetto al warfarin, apixaban è stato associato a un minor rischio di ictus/tromboembolismo sistemico (TS) (hazard ratio [HR]: 0,59; 95% intervallo di confidenza [CI]: 0,45-0,78) e di sanguinamento maggiore (SM) (HR: 0,58; 95% CI: 0,50-0,68); dabigatran e rivaroxaban avevano profilo di rischio simile di ictus/TS (dabigatran: HR: 0,88 [IC 95%: 0,54-1,41]; rivaroxaban: HR: 0,82 [IC 95%: 0,62-1,08]) e SM (dabigatran: HR: 0,76 [95% CI: 0,57-1,01]; rivaroxaban: HR: 0,95 [95% CI: 0,85-1,06]) [33].

Inoltre, nella scelta della terapia adeguata in questa popolazione di pazienti, è fondamentale che il regime anticoagulante iniziale venga periodicamente rivalutato (ad esempio, ogni 3 mesi o più frequentemente nei pazienti più fragili) e aggiornato in base al decorso della malattia cancerosa, alle eventuali modifiche nel regime antitumorale o dei cambiamenti clinico-laboratoristici del paziente (ad esempio, conta piastrinica, funzione renale ed epatica, eventuale comparsa di complicanze gastrointestinali). Nondimeno, nei pazienti con FA preesistente già in terapia anticoagulante prima della diagnosi del cancro, il regime anticoagulante dovrebbe essere rivalutato all'inizio della terapia antitumorale e attentamente monitorizzato.

Naturalmente un tale approccio può essere notevolmente facilitato se effettuato nell'ambito di un servizio multidisciplinare di cardio-oncologia ben strutturato, che preveda la stretta collaborazione di tutti i profili professionali coinvolti.

CONCLUSIONI

La fibrillazione atriale ha una maggiore incidenza nei pazienti oncologici. Le terapie oncologiche e la chirurgia contribuiscono allo sviluppo dell'aritmia, sebbene si osservi un'aumentata incidenza di fibrillazione atriale in questi pazienti anche in assenza di trattamento, come se lo stato pro-infiammatorio della malattia contribuisse alla genesi dell'aritmia.

I comuni *scores* di stratificazione del rischio, come il CHA_2DS_2VASc e l'HASBLED, non sono convalidati per questa popolazione, per cui è necessario, nel singolo pz, personalizzare in maniera dinamica nel tempo l'equilibrio tra i fattori di rischio tromboembolici ed emorragici e guidare così la terapia.

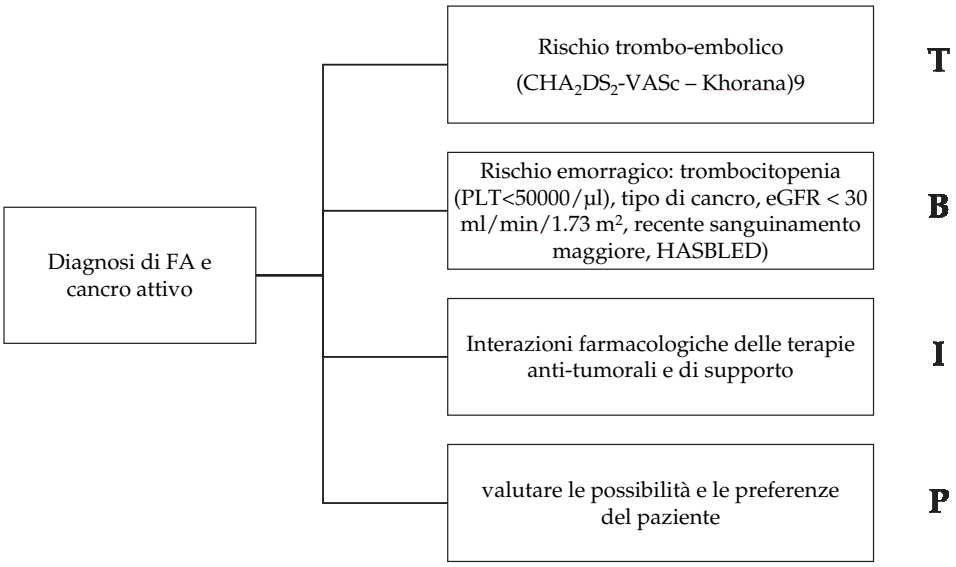
La scelta dell'anticoagulazione in questi pazienti non deve essere sottovalutata (quasi la metà dei pz con cancro attivo non ricevono la terapia anticoagulante al netto di un elevato rischio tromboembolico e di un accettabile rischio emorragico). La decisione di intraprendere la terapia anticoagulante e la corretta scelta del farmaco dovrebbero essere basate sulla valutazione globale del paziente ed in particolare individualizzata rispetto a quattro fattori principali, riassunti nell'acronimo TBIP (T, 'trombosi';

B, 'sanguinamento'; I, "interazioni"; P, 'paziente'; **Figura 2**):

1) il rischio di trombosi associato sia al cancro che alla FA;
2) il rischio di sanguinamento;
3) le interazioni farmacologiche esistenti tra farmaci anticoagulanti ed antitumorali;
4) le preferenze del paziente.

Figura 2

Approccio pratico *stepwise* alla scelta della terapia anticoagulante nei pazienti affetti da fibrillazione atriale e cancro in fase attiva.



I DOAC si sono dimostrati sicuri ed efficaci in questa popolazione; tra i pazienti FA non valvolare e cancro attivo, apixaban è associato a un rischio inferiore di ictus/tromboembolismo sistemico e sanguinamento maggiore rispetto al warfarin, mentre dabigatran e rivaroxaban presentano rischi simili. I pazienti in terapia con apixaban presentano un minor rischio di ictus/TS rispetto al dabigatran e un minor rischio di SM rispetto a rivaroxaban.

Nella pratica clinica è quindi necessario che la terapia del paziente affetto da fibrillazione atriale e tumore maligno in fase attiva sia dinamica, tailorata sulle necessità e le caratteristiche cliniche del paziente e che preveda la stretta collaborazione delle figure professionali coinvolte, nel cosiddetto *Cardio-Oncology Team.*

BIBLIOGRAFIA

1. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. Circ Res. 2020 Jun 19; 127(1): 4-20.
2. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration; Kocarnik JM, Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. JAMA Oncol. 2022 Mar 1; 8(3): 420-444.
3. Hu YF, Liu CJ, Chang PM, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. Int J Cardiol. 2013 May 10; 165(2): 355-357.
4. Erichsen R, Christiansen CF, Mehnert F, Weiss NS, Baron JA, Sørensen HT. Colorectal cancer and risk of atrial fibrillation and flutter: a population-based case-control study. Intern Emerg Med. 2012 Oct; 7(5): 431-438.
5. Ostenfeld EB, Erichsen R, Pedersen L, Farkas DK, Weiss NS, Sørensen HT. Atrial fibrillation as a marker of occult cancer. PLoS One. 2014 Aug 13; 9(8): e102861.
6. Yuan M, Zhang Z., Tse G., et al. Association of Cancer and the Risk of Developing Atri-al Fibrillation: A Sys-

tematic Review and Meta-Analysis. Cardiol. Res. Pract. 2019.
7. Guha A, Fradley MG, Dent SF, et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. Eur Heart J. 2022 Jan 31; 43(4): 300-312.
8. Mauro E, Lucà F, Tetta C, et al. Breast Cancer and Atrial Fibrillation. J Clin Med 2022 Mar 4; 11(5): 1417.
9. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, O'Brien S, Harpole D. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. Ann Thorac Surg 2010; 90: 368-374.
10. Imperatori A, Mariscalco G, Riganti G, Rotolo N, Conti V, Dominioni L. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study. J Cardiothorac Surg 2012; 7: 4.
11. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. J Am Coll Cardiol 2014 Mar 18; 63(10): 945-953; doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.026.
12. Jakobsen CB, Lamberts M, Carlson N, et al. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a Nationwide population-based 12 year follow up study. BMC Cancer 2019 Nov 14; 19(1): 1105.
13. Keramida K, Filippatos G and Farmakis D: Cancer treatment and atrial fibrillation: Use of pharmacovigilance databases to detect cardiotoxicity. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 7: 321-323, 2021.
14. Alexandre J, Salem JE, Moslehi J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: Analysis of the WHO pharmacovigilance database. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2021; 7: 312-320.
15. Sethi G, Shanmugam MK, Ramachandran L, Kumar AP, Tergaonkar V. Multifaceted link between cancer and inflammation. Biosci Rep 2012; 32: 1-15.
16. Leiva O, AbdelHameid D, Connors JM, Cannon CP, Bhatt DL. Common pathophysiology in cancer, atrial fibrillation, atherosclerosis, and thrombosis: JACC: CardioOncology State-of-the-Art review. JACC CardioOncol 2021; 619-634.
17. Saghazadeh A, Hafizi S, Rezaei N. Inflammation in venous thromboembolism: Cause or consequence? Int Immunopharmacol 2015; 655-665.
18. Melloni C, Shrader P, Carver J, et al. Management and outcomes of patients with atrial fibrillation and a history of cancer: the ORBIT-AF registry. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2017; 3: 192-197.
19. Pastori D, Marang A, Bisson A, et al. Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: A nationwide cohort study. Cancer 2021; 2122-2129.
20. Kraaijpoel N, Carrier M. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. Blood 2019; 133: 291-298.
21. Lee JY, Oh IY, Lee JH, et al. The increased risk of bleeding due to drug-drug interactions in patients administered direct oral anticoagulants. Thromb Res 2020; 195: 243-249.
22. Boriani G, Lee G, Parrini I, et al. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation and active cancer: An international survey on patient management. Eur J Prev Cardiol 2021; 28: 611-621.
23. Russo AM: Anticoagulation in cancer patients with atrial fibrillation or atrial flutter: Are there gaps in care? JACC CardioOncol 2, 2020: 755-757.
24. Lee YJ, Park JK, Uhm JS, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. Int J Cardiol 2016, 203: 372-378.
25. Zhang N, Lou W, Ji F, Qiu L, Tsang BK, Di W. Low molecular weight heparin and cancer survival: clinical trials and experimental mechanisms. J Cancer Res Clin Oncol 2016, 142: 1807-1816.
26. Noble S, Matzdorff A, Maraveyas A, Holm MV, Pisa G. Assessing patients'anticoagulation preferences for the treatment of cancer-associated thrombosis using conjoint methodology. Haematologica 100, 2015: 1486-1492.
27. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J 2021, 42: 373-498.
28. Kim K, Lee YJ, Kim TH et al. Effect of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients with Newly Diagnosed Cancer. Korean Circ J. 2018 May; 48(5): 406-417.
29. Mariani MV, Magnocavallo M, Straito M, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer a meta-analysis. J Thromb Thrombolysis 2021; 51: 419-429.
30. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: Observations from ROCKET AF. Eur Heart J Qual Care Clini Outcomes 2019; 5: 145-152.
31. Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: Insights from the ARISTOTLE trial. Am J Med 2017; 130: 1440-1448.e1.
32. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: Analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. J Am Heart Assoc 2018: 7: e008987.
33. Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants among NVAF Patients with Obesity: Insights from the ARISTOPHANES Study. J Clin Med. 2020 May 28; 9(6): 1633.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott.ssa Paola Francesca Capozza
U.O. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Via Paradisa, 2 – 56124 – Pisa (PI)
Tel.: +39 339 350 4857
E-mail: paola.capozza@gmail.com

Management of anticoagulation and of hemorrhagic complications in patients with malignancies

La gestione degli anticoagulanti e delle complicanze emorragiche nei pazienti oncologici

Raffaele De Caterina, MD, PhD [1, 2]; Maria Grazia Delle Donne, MD [2]; Nick van Es, MD [3, 4]

[1] *Chair of Cardiology, University of Pisa, Italy*
[2] *Division of Cardiology, Pisa University Hospital, Pisa, Italy*
[3] *Department of Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Center and University of Amsterdam, The Netherlands*
[4] *Amsterdam Cardiovascular Sciences, Pulmonary Hypertension & Thrombosis, Amsterdam, The Netherlands*

ABSTRACT

The presence of a malignancy is an important factor conditioning the choice, outcomes, and complications of anticoagulants in pathologic conditions where such agents are indicated. In addition, there is a relative paucity of data in this setting, because active cancer has been an important exclusion criterion in the main phase III randomized controlled trials comparing various anticoagulants. Only recently data have become available comparing the direct oral anticoagulants with low-molecular-weight heparins or warfarin for acute venous thromboembolism and atrial fibrillation, respectively, in patients with malignancies. Here, we briefly review the main points from data available in the literature in this setting, ongoing developments, and the main management strategies of hemorrhagic complications with the various drugs now available or forthcoming.

Key words: *Anticoagulants; Cancer; Malignancies; Hemorrhage; Bleeding; Antidotes.*

La presenza di una patologia oncologica condiziona in maniera importante la scelta, gli esiti e le complicazioni degli anticoagulanti nelle situazioni cliniche in cui questi farmaci sono indicati. Inoltre, la presenza di patologie oncologiche maligne è stata un importante fattore di esclusione dai principali trial randomizzati che hanno confrontato vari anticoagulanti, e solo recentemente si sono resi disponibili dati di confronto degli anticoagulanti orali diretti con eparine a basso peso molecolare o con warfarin, rispettivamente nel tromboembolismo venoso e nella fibrillazione atriale in pazienti oncologici. Questo articolo rivede brevemente i punti più salienti della letteratura già disponibile, le linee di sviluppo in atto e future dell'anticoagulazione in tali pazienti, e le direttive di gestione delle complicanze emorragiche con i vari farmaci oggi disponibili o di prossima introduzione.

Parole chiave: Anticoagulanti; Cancro; Patologie oncologiche; Emorragie; Sanguinamenti; Antidoti.

INTRODUCTION

The presence of a malignancy is an important factor conditioning the choice, outcomes and complications of anticoagulants in pathologic conditions where such agents are indicated. We will here briefly summarize data of anticoagulant treatments in patients with malignancies developing venous thromboembolism (VTE) or atrial fibrillation (AF); and the main strategies to counteract bleeding related to anticoagulation in such patients.

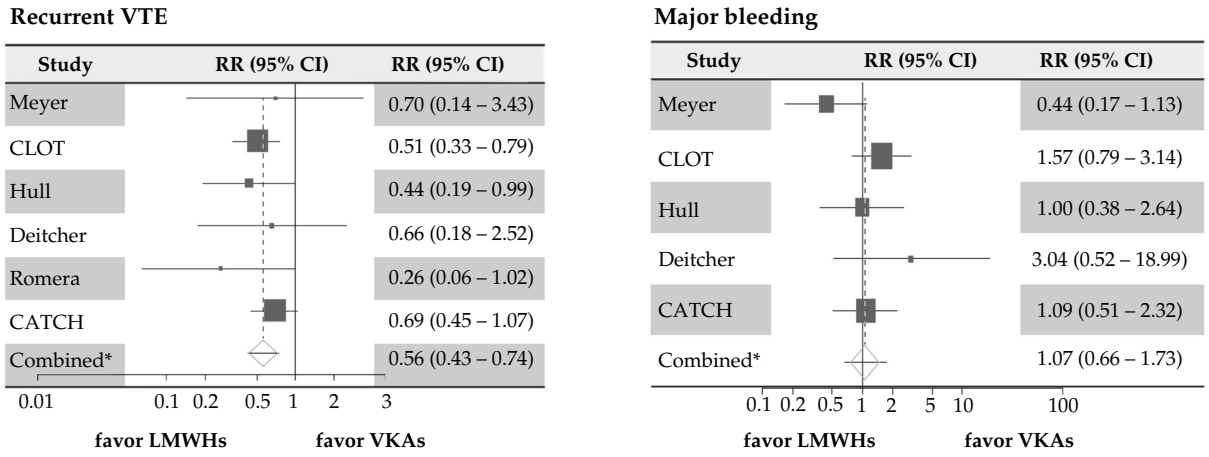
A note: although the terms "malignancy" and "cancer" are often used interchangeably, in this article we restrict the use of the term "cancer" to "solid tumors", excluding, e.g., leukemia, and use "malignancy" as a broader term.

ANTICOAGULATION IN PATIENTS WITH VENOUS THROMBOEMBOLISM AND MALIGNANCY

The management of anticoagulation is challenging in patients with cancer diagnosed with acute venous thromboembolism (VTE), which encompasses deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Compared with non-cancer patients, those with cancer are more likely to develop recurrent venous thromboembolism despite anticoagulation. Conversely, anticoagulant-related bleeding is also frequent, which can the result of a vulnerable tumor, thrombocytopenia due to chemotherapy, or specific anticancer drugs such as angiogenesis inhibitors. Six randomized controlled trials (reviewed in [1]), the largest one being the CLOT trial [2], have compared low-molecular weight heparins (LMWHs, mostly dalteparin) against vitamin K antagonists (VKAs) in the treatment of thrombosis associated with cancer. In all these trials, either superiority or a non-significantly trend to superiority for efficacy was shown for LMWHs. In a meta-analysis [1], LMWHs were associated with a 44% reduction in recurrent VTE compared with warfarin (relative risk [RR], 0.56; 95% confidence interval [CI], 0.43-0.74), while the risk of major bleeding was comparable (RR, 1.07; 95% CI, 0.66-1.73) (**Figure 1**).

Figure 1

Efficacy and Safety of Low-Molecular Weight Heparins (LMWH) Versus Vitamin K ntagonists (VKA) in the Treatment of Cancer Associated Thrombosis.



Modified from Carrier, 2017.

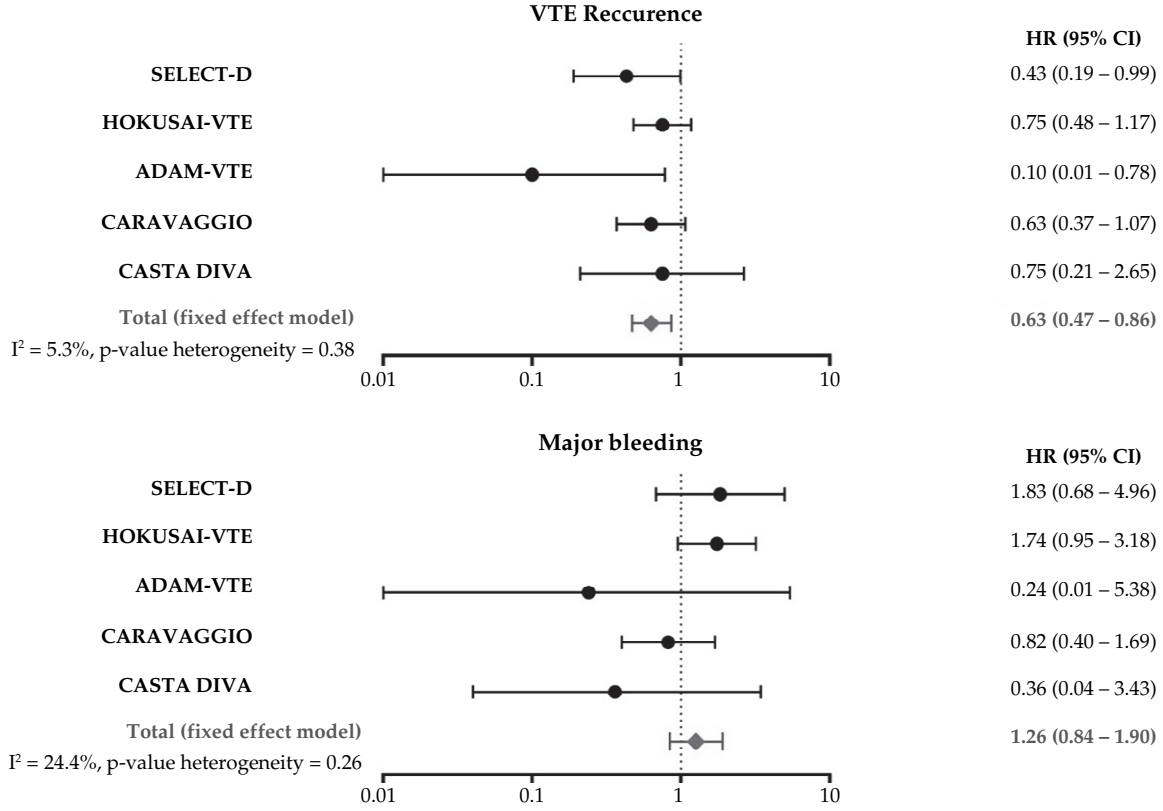
As a consequence, LMWHs have been for long the standard of care for treatment of cancer-associated VTE.

Three of the currently available direct anticoagulants (DOACs) – edoxaban [3], rivaroxaban [4,5], and apixaban [6,7] – have now been tested against LMWHs in cancer-related VTE, with the largest and most conclusive trials being the Hokusai-VTE Cancer study with edoxaban [3] and the Caravaggio study with apixaban [7]. In the former [3], edoxaban was associated with a similar incidence of the primary outcome – the combination of VTE recurrence and major bleeding – as a result of a lower incidence of VTE recurrence, but a higher rate of major bleeding (mostly gastrointestinal) in the edoxaban arm. In the Caravaggio study [7], apixaban was associated with both a numerically lower incidence of VTE recurrence (HR 0.63, 95% CI, 0.37-1.07) and major bleeding (HR 0.82, 95% CI, 0.40-1.69), although numerically slightly more frequent upper gastrointestinal bleeds occur-

red in the apixaban arm. As a result of these studies (meta-analyzed in [5]) (**Figure 2**) the latest (2021) American College of Chest Physicians (ACCP) recommendations now state that "*Oral Xa inhibitor (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) are preferred over LMWHs for the initiation and treatment phases of therapy. Apixaban or LMWHs may be the preferred option in patients with luminal gastrointestinal malignancies*" [8]. Similar recommendations have been more recently issued by the American Society of Clinical Oncology (ASCO) [9] and the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) [10].

Figure 2

Direct oral anticoagulants (DOACs) vs dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism.



Redrawn from Planquette, 2022.

ANTICOAGULATION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND MALIGNANCY

Four randomized controlled trials in patients with AF [11-14] and more than a decade of clinical experience have established DOACs as the therapy of choice for the prevention of stroke and systemic embolism in most patients with AF. When meta-analyzed, collectively DOACs are associated with a statistically significant reduction in the risk of stroke, systemic embolism, intracranial hemorrhage and all-cause death, as well as with a trend toward less major bleeding, compared with warfarin [15]. However, all the four pivotal trials assessing the efficacy and safety of the DOACs vs warfarin excluded patients with active cancer at enrollment. Therefore,

information on the efficacy and safety of DOACs in cancer patients with AF is limited.

AF may occur in up to 30% of patients with certain types of malignancy, such as those with lung cancer [16]. Thrombosis is well-reported to be associated with cancer [17, 18], and AF in patients with malignancy may double the risk of VTE or arterial thromboembolism compared with either condition alone [19]. In addition, some malignancies, such as hematologic malignancies associated with low platelet counts, increase the risk of bleeding [16], which adds to the bleeding risk imposed by the anticoagulant treatment.

Analyses have been conducted in the main randomized trials comparing the DOACs with warfarin for patients who developed cancer after the enrollment and were therefore retained in the trial. For example, in the ENGAGE AF-TIMI 48 [14], which compared edoxaban with warfarin in 21,105 patients with AF, 1,153 patients (5.5%) were diagnosed with a new or recurrent cancer, most commonly involving the gastrointestinal tract (20.6%), the prostate (13.6%), and the lung (11.1%). Cancer was associated with a higher risk of death (adjusted hazard ratio [HR], 3.12; CI, 2.78-3.50) and major bleeding (adjusted HR, 2.45; 95% CI, 2.07-2.89), but not stroke/systemic embolism (adjusted HR, 1.08; 95% CI, 0.83-1.42). The efficacy and safety of the higher edoxaban regimen used in the trial versus warfarin were similar in cancer patients compared to non-cancer patients. There was, however, a significant treatment interaction for the composite ischemic end point (ischemic stroke/systemic embolism/myocardial infarction), with greater efficacy of higher-regimen edoxaban versus warfarin in patients with malignancy (HR, 0.54; 95% CI, 0.31-0.93) compared with no malignancy (HR, 1.02; 95% CI, 0.88-1.18; interaction P = 0.026) [20]. These data are therefore consistent with the preservation of efficacy and safety of this DOAC in patients with AF who develop a malignancy and open the door to an alternative more practical than warfarin or a LMWH in such patients. Similar data have become available for rivaroxaban [21], apixaban [22], and in composite analyses [23, 24].

All these studies have, however, limitations. One is that overall many patient categories with AF and cancer have not been well represented in the trials, as for example patients at low risk, who are often not prescribed anticoagulation [25], and those with a history of bleeding or at risk or with the frequent occurrence of thrombocytopenia (a common complication of cancer chemotherapy). A limitation is also that cancer therapy is an evolving field, with a rapidly increasing use of new agents such as immune checkpoint inhibitors, which may impact the occurrence of cardiovascular disease [26]. Finally, although drug-drug interactions are much fewer with the DOACs compared with VKAs, they do exist. Serum DOAC levels may be increased by CYP3A4 or P-glycoprotein inhibitors such as tamoxifen, sunitinib, imatinib and others, while on the contrary DOAC levels may be decreased by inducers such as paclitaxel, enzalutamide, or dexamethasone [27]. In such cases, the possibility of measuring anticoagulant activity may be useful, as also in patients with unpredictable or impaired drug absorption (for the occurrence of nausea, vomiting, diarrhea, or gastrectomy or colectomy) or altered drug distribution (due to inflammation, hypoalbuminemia, and changing tissue volumes), as pointed out in another review [28].

FUTURE AVENUES FOR ANTICOAGULATION IN PATIENTS WITH MALIGNANCIES

Despite offering clear advantages over VKAs or LMWHs, the current DOACs still suffer from limitations, including areas where they were either not sufficiently studied or where unfavorable results were reported. These include, for example, patients at high risk for bleeding. Overall, the DOACs increase the risk of gastrointestinal bleeding compared with VKAs, and this may be a specific problem for very frequently occurring malignancies, such as those involving the gastrointestinal tract. In addition, despite considerable convenience and safety advantages, the DOACs do not prevent all cases of (recurrent) thrombosis and still causes clinically re-

levant bleeding, mainly gastrointestinal, limiting their use. To address these remaining unmet needs, recent attention has focused on coagulation factor XI (FXI) as a novel target for new anticoagulants, an area where several classes of new drugs, including monoclonal antibodies, antisense oligonucleotides, natural inhibitors, DNA aptamers, and small molecules are being developed (see [29] for a comprehensive review). These agents, by interfering with an upstream step in the intrinsic coagulation cascade, promise to be able – at least partially – to dissociate hemostasis from thrombosis by interfering with the latter without hampering the ability to arrest hemorrhage [29]. Indeed, two monoclonal antibodies (mAbs) – abelacimab and xisomab 3G3 – are currently being developed in areas related to cancer. Specifically, a phase-2 trial is now assessing efficacy and safety of the recombinant humanized mAb xisomab 3G3 for the prevention of catheter-associated thrombosis in patients with cancer receiving chemotherapy (NCT04465760), and two phase-2 trials are comparing the mAb abelacimab with dalteparin for VTE prevention in gastrointestinal/genitourinary cancer (MAGNOLIA trial, NCT05171075) and with apixaban in the treatment of cancer-associated VTE (ASTER trial, NCT05171049) (see [29] for further details).

MANAGING BLEEDING IN ANTICOAGULATED PATIENTS WITH MALIGNANCIES

Bleeding occurs in approximately 6%-10% of patients with advanced cancer [30]. When clinically overt, bleeding can be particularly distressing to patients and their caregivers, but – more important – in some patients bleeding may be the immediate cause of death. Bleeding may result from local vessel damage and invasion, or from systemic processes such as disseminated intravascular coagulopathy or abnormalities in platelet function and count. There are several underlying causes for these abnormalities, including liver failure, chemotherapy, radiotherapy, surgery, and the cancer itself [31]. The use of anticoagulants can, however, cause or worsen bleeding caused by other circumstances.

Bleeding in cancer patients may manifest as hematemesis, hematochezia, melena, hemoptysis, hematuria, epistaxis, vaginal bleeding, or ulcerated skin lesions. It may also present as ecchymoses, petechiae, or bruising. Bleeding may be an acute catastrophic event, or be episodic, or be an ongoing low-volume oozing, all characteristics that can provide clues as to the underlying cause and guide management. It is indeed imperative to diagnose the cause of bleeding, as this is key for appropriate management.

Management of bleeding in cancer – even more than in non-cancer patients – has to start from local measures, a list of which is provided in **Table 1**.

When bleeding, however, occurs in the presence of an anticoagulant, and is sufficiently severe not to be manageable by local measures, systemic treatments become necessary.

At the beginning of the introduction of DOACs on the market, there was a particular concern that these agents, despite inducing less major bleeding than VKAs, could be more dangerous because of the lack of an antidote. Regarding VKAs, a quick reversal of the anticoagulant action occurs with the administration of plasma, supplying circulating coagulation factors largely inactive because of the VKA action; or with the specific supplementation of prothrombin, factor IX and factor X (3-factors prothrombin complex concentrates, PCCs); or of 4-factors PCCs, also supplying factor VII; or of activated PCCs, providing high concentrations of factors VIIa, II, IX, and X; or of recombinant human factor VIIa (NovoSeven®). The same strategies, as discussed in a recent review of ours [32], are applicable to all the currently used DOACs, with these reversal agents being widely available in transfusion services, dissipating the initial concerns about DOACs in case of hemorrhages.

In addition to this, the currently available DOACs also have now specific reversal agents. Dabigatran can be quickly removed from the circulation by the action of idarucizumab, a humanized

monoclonal antibody fragment that binds dabigatran with high affinity [33], allowing dabigatran reversal in patients with life-threatening or uncontrolled bleeding or requiring emergency surgery or urgent procedures [34], and fulfilling almost all the requirements of an ideal reversal agent, with ease of administration (injection vs infusion), extremely high specificity and no prothrombotic side effects. For rivaroxaban, apixaban and – pending the completion of further studies – edoxaban, andexanet alfa, a recombinant human factor Xa variant is now available, which binds and sequesters apixaban, edoxaban, and rivaroxaban by competing with endogenous factor Xa [35]. The agent has so far shown reversal of apixaban or rivaroxaban in patients with life-threatening or uncontrolled bleeding. It is administered through a slow bolus, followed by infusion, and has differential dosages dependent on the dose and time since last dose [35].

Table 1

Local measures to control bleeding in patients with advanced cancer.

• **Non-adherent dressings**	
• **Hemostatic dressings**	
	– Absorbable gelatin (sponge)
	– Microfibrillar collagen
	– Absorbable collagen sheet
	– Absorbable collagen sponge
	– Oxidized cellulose and regenerated cellulose
	– Fibrin sealants
	– Alginates
• **Hemostatic agents**	
	– Epinephrine
	– Acetone
	– Thrombin/thromboplastin
	– Topical cocaine
	– Prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$
	– Silver nitrate
	– Formalin
	– Aluminum astringents
	– Sucralfate
• **Radiotherapy**	
• **Surgery**	
	– Vessel ligation
	– Tissue resection
• **Endoscopy**	
• **Interventional radiology**	
	– Transcutaneous arterial embolization
	– Transcutaneous arterial balloons

Modified from Pereira J, Phan T., 2004.

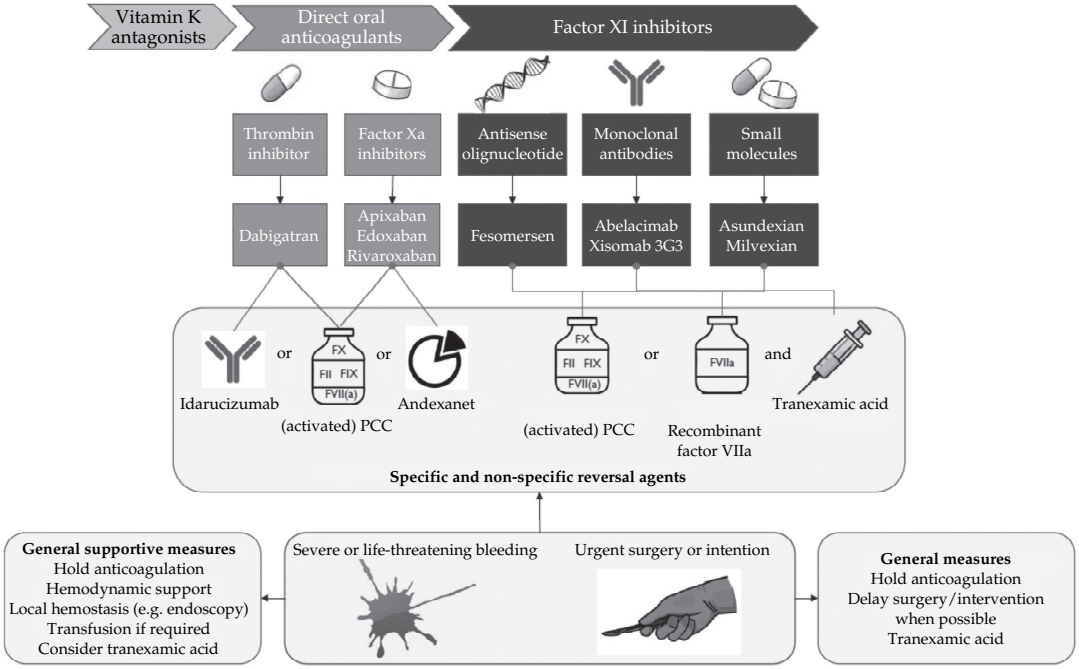
Two additional reversal agents – ciraparantag, a synthetic small molecule that binds direct oral anticoagulants and heparins noncovalently; and zymogen-like factor Xa variants, which, once activated, have a procoagulant activity that is not inhibited by oral factor Xa inhibitors – are still currently in development [32].

As to the forthcoming factor XI inhibitors, there is so far little experience with any reversal agent, but, in principle, infusion of factor XI, or of activated 4-factor PCCs or recombinant factor VIIa possi-

bly with the addition of the antifibrinolytic drug tranexamic acid should ensure a rapid restoration of the hemostatic competence [32]. **Figure 3** summarizes reversal agents currently available or in development for possible use with the current DOACs and – possibly – forthcoming factor XI inhibitors.

Figure 3

The recent development of specific reversal agents for oral anticoagulants.



CONCLUSIONS

Malignancies entail a higher risk of thrombosis and a higher risk of bleeding than in non-malignancy patients, making antithrombotic therapies much more problematic. Currently available DOACs are already an important step forward in comparison with LMWHs and VKAs in the treatment of cancer-related VTE, preventing its relapses, and in stroke prevention in patients with AF. The availability of antidotes now make treatment with the DOACs in such conditions even safer. New agents are in development with the promise of maintaining efficacy while improving safety even further.

REFERENCES

1. Carrier M, Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. Expert Rev Hematol. 2017; 10(1): 15-22.
2. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003; 349(2): 146-153.
3. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2018; 378(7): 615-624.
4. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor with Low Molecular Weight Heparin in Patients with Cancer with Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol. 2018; 36(20): 2017-2023.
5. Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A, et al. Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Randomized Trial. Chest. 2022; 161(3): 781-790.
6. McBane RD, 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-asso-

ciated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. J Thromb Haemost. 2020; 18(2): 411-421.
7. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med. 2020; 382(17): 1599-1607.
8. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021; 160(6): e545-e608.
9. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2020; 38(5): 496-520.
10. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. Lancet Oncol. 2022; 23(7): e334-e347.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361(12): 1139-1151.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883-891.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(11): 981-992.
14. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013; 369(22): 2093-2104.
15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014; 383(9921): 955-962.
16. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(10): 945-953.
17. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. Blood. 2013; 122(10): 1712-1723.
18. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. Am J Med. 2006; 119(1): 60-68.
19. Hu YF, Liu CJ, Chang PM, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. Int J Cardiol. 2013; 165(2): 355-357.
20. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Patients with Active Malignancy and Atrial Fibrillation: Analysis of the ENGAGE AF – TIMI 48 Trial. J Am Heart Assoc. 2018; 7(16): e008987.
21. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKET AF. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2019; 5(2): 145-152.
22. Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and a History of Cancer: Insights from the ARISTOTLE Trial. Am J Med. 2017; 130(12): 1440-8.e1.
23. Shah S, Norby FL, Datta YH, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. Blood Adv. 2018; 2(3): 200-209.
24. Sawant AC, Kumar A, McCray W, et al. Superior safety of direct oral anticoagulants compared to Warfarin in patients with atrial fibrillation and underlying cancer: a national veterans affairs database study. J Geriatr Cardiol. 2019; 16(9): 706-709.
25. Fradley MG, Ellenberg K, Alomar M, et al. Patterns of Anticoagulation Use in Patients with Cancer With Atrial Fibrillation and/or Atrial Flutter. JACC CardioOncol. 2020; 2(5): 747-754.
26. Haslam A, Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients with Cancer Who Are Eligible for and Respond to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Drugs. JAMA Netw Open. 2019; 2(5): e192535.
27. Sebuhyan M, Crichi B, Abdallah NA, et al. Drug-drug interaction (DDI) with direct oral anticoagulant (DOAC) in patients with cancer. J Med Vasc. 2020; 45(6s): 6s31-6s8.
28. Davis MK, Lim H, Lee AYY. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Cancer and Nonvalvular Atrial Fibrillation. JACC CardioOncol. 2021; 3(3): 425-427.
29. De Caterina R, Prisco D, Eikelboom JW. Factor XI inhibitors: cardiovascular perspectives. Eur Heart J. 2023; 44(4): 280-392.
30. Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. Oncologist. 2004; 9(5): 561-570.
31. Dutcher JP. Hematologic abnormalities in patients with nonhematologic malignancies. Hematol Oncol Clin North Am. 1987; 1(2): 281-299.
32. van Es N, De Caterina R, Weitz JI. Reversal agents for current and forthcoming direct oral anticoagulants. Eur Heart J. 2023; 44(20): 1795-1806.
33. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. Blood. 2013; 121(18): 3554-3562.
34. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. N Engl J Med. 2017; 377(5): 431-441.
35. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. N Engl J Med. 2015; 373(25): 2413-2424.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Prof. Raffaele De Caterina, MD, PhD
Chair of Cardiology, University of Pisa, and Cardiovascular Division, Pisa University Hospital
Via Paradisa, 2 – 56124 – Pisa, Italy
Tel.: + 39 050 996 751
E-mail: raffaele.decaterina@unipi.it

FOCUS-ON:

INOCA

(*Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*)

MINOCA

(*Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*)

Cardiopatia ischemica senza aterosclerosi coronarica ostruttiva. Ci dobbiamo stupire? Riflessioni su INOCA (*Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*) e MINOCA (*Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*)

Ischemic heart disease in absence of obstructive coronary artery disease. Should we be surprised? Insights from INOCA (Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries) and MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries)

Enrico Orsini, MD

ARCA Toscana, Pisa

ABSTRACT

Le sindromi miocardiche ischemiche rappresentano un gruppo di patologie cardiache sostenute da cause molteplici e con una espressione clinica estremamente variabile, che condividono un unico elemento comune: l'ischemia miocardica. L'ostruzione aterosclerotica delle arterie coronariche, anche se costituisce una causa importante di ischemia, non è sufficiente a spiegare globalmente la sindrome ischemica, sia nelle forme croniche, sia nelle forme acute. Molti meccanismi funzionali, di natura macrovascolare, microvascolare e non vascolare concorrono in misura variabile alla patogenesi della sindrome. Fra i pazienti con sindromi miocardiche ischemiche croniche, INOCA (Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries) ha una prevalenza del 33% nei maschi e del 65% nelle femmine. MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries) rappresenta il 5-15% di tutte le forme di infarto miocardico acuto. I pazienti con INOCA e MINOCA costituiscono una sfida diagnostica e terapeutica per il cardiologo in quanto spesso non ricevono una diagnosi e sono sottotrattati. Le indagini diagnostiche per accertare i meccanismi ischemici individuali sono essenziali, allo scopo di istituire un trattamento personalizzato. La sovrapposizione fra coronaropatia ostruttiva con i meccanismi alla base di INOCA/MINOCA può condurre a trattare inutilmente stenosi coronariche funzionalmente non ischemizzanti, contribuendo alla persistenza/ricorrenza dei sintomi e alla cattiva qualità di vita di questi pazienti.

Parole chiave: INOCA; MINOCA; Sindromi miocardiche ischemiche; Ischemia miocardica.

Myocardial ischemic syndromes represent a group of cardiac diseases sustained by multiple causes and with a widely variable clinical expression, which share one common element: myocardial ischemia. Atherosclerotic obstruction of coronary arteries, although an important cause of ischemia, is not sufficient to globally explain the ischemic syndrome, both in chronic and acute forms. Many functional mechanisms of macrovascular, microvascular, and nonvascular nature contribute in varying extent to the pathogenesis of the syndrome. Among patients with chronic myocardial ischemic syndromes, INOCA (Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries) accounts for 33% in males and 65% in females. MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries) accounts for 5-15% of all forms of acute myocardial infarction. Patients with INOCA and MINOCA pose a diagnostic and therapeutic challenge to the cardiologist as they are often undiagnosed and undertreated. Diagnostic investigations to ascertain individual ischemic mechanisms are essential to institute a tailored treatment. The overlap between obstructive coronary artery disease with the underlying mechanisms of INOCA/MINOCA can lead to unnecessary treatment of functionally nonischemic coronary artery stenoses, contributing to the persistence/recurrence of symptoms and poor quality of life of these patients.

Key words: *INOCA; MINOCA; Myocardial ischemic syndromes; Myocardial ischemia.*

DOI 10.17473/1971-6818-2023-2-9

ISSN 1971-6818 EISSN 2704-9957

INTRODUZIONE: LA STORIA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

Il 2022 è stato per la cardiologia un anno particolarmente significativo, perché è ricorso il 250° anniversario della storica descrizione fatta da William Heberden nel 1772 dell'angina pectoris, il sintomo cardinale della cardiopatia ischemica, successivamente impiegato come sinonimo per indicare la malattia stessa: *"There is a disorder of the breast marked with strong and peculiar symptoms, considerable for the kind of danger belonging to it, … The seat of it and the sense of strangling and anxiety with which it is attended, may make it not improperly be called angina pectoris. Those who are afflicted with it are seized while they are walking… with a painful and most disagreeable sensation in the breast, which seems as if it would extinguish life…"* [1].

Nella sua magistrale descrizione di tre secoli fa, Heberden sollevò la possibilità che uno "spasmo del cuore" fosse il meccanismo responsabile dell'angina [2]. Successivamente, altri autori nel XIX secolo ipotizzarono alla base di questa condizione uno spasmo delle arterie coronariche. La prima descrizione dell'angina vasospastica è però da attribuire a Edmund Henry Colbeck che, nel 1903, coniò il termine di "angina cordis vasomotoria" [3].

Nonostante queste pionieristiche intuizioni, nella seconda metà del XX secolo, con l'avvento della coronarografia e con la possibilità di visualizzare le stenosi coronariche epicardiche, la coronaropatia ostruttiva iniziò ad essere dogmaticamente considerata come la *conditio sine qua non* dell'angina pectoris e dell'ischemia miocardica [4]. I termini anglosassoni *Ischemic Heart Disease* (IHD) e *Coronary Artery Disease* (CAD) divennero quindi sostanzialmente sinonimi [5], ad indicare lo stretto parallelismo fra l'evoluzione dell'aterosclerosi coronarica e delle sue manifestazioni cliniche [4].

Dal punto di vista fisiopatologico, questa tradizionale interpretazione della cardiopatia ischemica ha trovato la giustificazione sperimentale nei lavori di Gould e Lipscomb, che nel 1974 descrissero nel cane una relazione diretta e prevedibile fra la severità dei restringimenti coronarici e l'entità della compromissione del flusso coronarico, dimostrando una riduzione del flusso massimale (riserva coronarica) per stenosi ≥ 50% (stenosi emodinamicamente significative) e una riduzione del flusso basale per stenosi ≥ 85% (stenosi critiche) [6].

Queste evidenze sperimentali furono immediatamente traslate sul piano clinico, dove le stenosi emodinamicamente significative e le stenosi critiche diventarono automaticamente "*ischemia-causing stenoses*". La disponibilità, alla fine degli anni '70, di una tecnica "semplice" di rivascolarizzazione coronarica, come l'angioplastica, ha incoraggiato l'esecuzione di un numero impressionante di procedure in tutto il mondo, solo sulla base della severità anatomica delle stenosi, nel tentativo di trattare l'angina e prevenire l'infarto miocardico e la morte [7].

In realtà, questo modello idraulico di interpretazione della cardiopatia ischemica, quantunque semplice e particolarmente attraente, sia per i cardiologi che per i pazienti, è del tutto inadatto a spiegare la complessità della sindrome e non è supportato da evidenza scientifica. In primo luogo, la relazione lineare fra stenosi e flusso coronarico, dimostrata da Gould nel cane, non è mai stata confermata nell'uomo, dove al contrario esiste una estrema imprevedibilità di questa relazione, tanto che una stenosi del 90% può essere compatibile con una riserva coronarica perfettamente conservata o, al contrario, lesioni coronariche non ostruttive possono associarsi a una riserva completamente esaurita [8].

Una serie di osservazioni fisiopatologiche, epidemiologiche, patologiche e cliniche contraddice questa visione eccessivamente semplificata della cardiopatia ischemica, confermando il legame assai debole fra IHD e CAD.

REALTÀ ATTUALE: LE SINDROMI MIOCARDICHE ISCHEMICHE

Le prime osservazioni che hanno messo in dubbio il legame obbligatorio fra ischemia e coronaropatia sono da attribuire a Myron Prinzmetal, che

per primo descrisse l'angina vasospastica nel 1959 [9]. Sono stati tuttavia i lavori pionieristici di Attilio Maseri e dei suoi collaboratori della scuola di Pisa che, negli anni '70, hanno documentato e fatto conoscere alla comunità cardiologica internazionale il ruolo dello spasmo e della vasomotricità coronarica nella patogenesi sia dell'angina pectoris che dell'infarto miocardico [10, 11].

Da un punto di vista epidemiologico, la prevalenza della cardiopatia ischemica nelle popolazioni occidentali è del 5-6%, mentre la prevalenza autoptica di coronaropatia severa in individui morti per cause non cardiache varia fra il 38% e il 56% [12]. Quindi, nella maggior parte dei casi, la coronaropatia ostruttiva decorre asintomatica e non si associa a malattia ischemica.

Al lato opposto, come riportano le linee guida europee del 2019, la probabilità di coronaropatia ostruttiva in accordo con l'età, il sesso e la natura dei sintomi, in maschi con angina tipica e di età superiore a 60 anni (cioè nelle fasce di età in cui la malattia aterosclerotica ha la prevalenza maggiore), varia fra il 44% e il 52% mentre nelle femmine della stessa età e sintomi tipici scende addirittura al 16-27% [13].

La prevalenza osservata di aterosclerosi coronarica non è molto diversa rispetto a quella predetta. In un ampio studio osservazionale di Patel e coll., comprendente 398.978 soggetti sottoposti a coronarografia, stratificati per sintomi e risultato dei test funzionali, solo il 40-53% dei pazienti con angina tipica aveva coronaropatia ostruttiva. È inoltre interessante notare che in questo studio la prevalenza di stenosi coronariche ostruttive in pazienti con un test positivo per ischemia non era molto differente rispetto ai soggetti con test negativo [14].

Anche nelle sindromi coronariche acute, la prevalenza di coronarie indenni o prive di stenosi ostruttive è tutt'altro che trascurabile, oscillando fra 8% e 27% nei maschi e fra 14% e 31% nelle femmine [15]. Nel trial GUSTO IIb, il 30.5% delle donne con angina instabile e il 10.2% delle donne con STEMI aveva coronarie normali [16].

Queste evidenze confermano l'inconsistenza della relazione fra CAD e IHD. La coronaropatia ostruttiva non è né necessaria né sufficiente per la patogenesi della cardiopatia ischemica in quanto: a) molti pazienti con cardiopatia ischemica non hanno coronaropatia ostruttiva; b) molti soggetti con coronaropatia ostruttiva non hanno cardiopatia ischemica [17].

Nelle ultime decadi è diventata sempre più chiara la natura sindromica della cardiopatia ischemica, caratterizzata cioè dalla patogenesi multifattoriale e dalla presentazione clinica multiforme (angina da sforzo, angina a riposo, angina mista o a soglia variabile, STEMI, NSTEMI, angina instabile). Solo nel 2019 però le linee guida ESC [13] hanno per la prima volta proposto il termine *Chronic Coronary Syndromes*, perpetuando comunque l'errore di considerare la malattia ischemica (IHD) e la malattia coronarica (CAD) come sinonimi. Recentemente, Marzilli et al. hanno più appropriatamente proposto il termine *Chronic Myocardial Ischemic Syndromes* (CMIS), per indicare questa condizione [18].

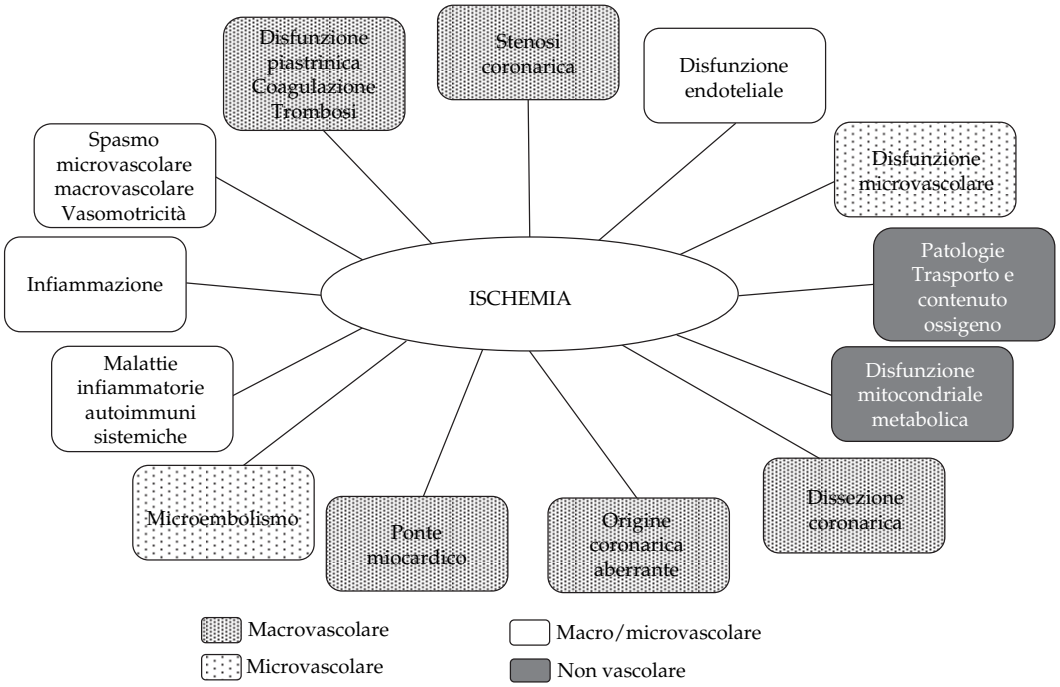
Carl Pepine e Pamela Douglas hanno proposto nel 2012 una classificazione dei possibili meccanismi alla base delle sindromi miocardiche ischemiche croniche [19]:

a) *cause macrovascolari*: stenosi coronariche, disfunzione endoteliale, spasmo coronarico, infiammazione, aberranza di origine, dissezione;
b) *cause microvascolari*: disfunzione microvascolare, disfunzione endoteliale, spasmo microvascolare, infiammazione, microembolia;
c) *cause non vascolari*: alterazioni del trasporto transcellulare e intracellulare dei substrati energetici e alterazioni della produzione mitocondriale di energia.

I meccanismi in grado di provocare ischemia miocardica e che dunque sono alla base delle sindromi miocardiche ischemiche, sia acute che croniche, sono rappresentati nella **Figura 1**, dove sono raffigurati con codici grafici diversi in rapporto alla sede e al meccanismo di azione.

FIGURA 1

Patogenesi dell'ischemia miocardica. Meccanismi alla base delle sindromi ischemiche acute e croniche.



Nella **Tabella 1** è riportata la prevalenza di coronarie indenni o di malattia coronarica non ostruttiva nei trials controllati e nei registri che hanno incluso pazienti con sindromi coronariche acute e croniche. Come è evidente dalla tabella, la prevalenza, anche se molto variabile, non è affatto trascurabile, oscillando fra 27% e 89% nei pazienti stabili, e fra 4% e 32% nelle sindromi coronariche acute. Questa è sostanzialmente la prevalenza dei pazienti che soddisfano i requisiti diagnostici di INOCA e MINOCA emanati dalle società scientifiche cardiologiche internazionali.

Tabella 1

Prevalenza di coronarie normali o di CAD non ostruttiva nella cardiopatia ischemica cronica e nelle sindromi coronariche acute.

Autore	Tipologia di studio	Prevalenza di coronarie normali o CAD non ostruttiva
Trials clinici		
Ford JACC 2018 CorMica trial	391 pazienti con *angina certa o probabile sottoposti a coronarografia*	46.3%
SCOT-HEART New Engl J Med 2018	4146 pazienti con *angina stabile*	64%
FAME 2 New Engl J Med 2012	1220 pazienti con *CAD stabile considerati per PCI*	27%

Segue

Autore	Tipologia di studio	Prevalenza di coronarie normali o CAD non ostruttiva
PROMISE New Engl J Med 2015	4996 pazienti *ambulatoriali sintomatici* randomizzati a CCTA diagnostica	89.3%
GUSTO IIb New Engl J Med 1999	12142 pazienti con *SCA (STEMI, NSTEMI, UA)*	4-14% m 9-31% f
Anderson Circulation 2007	Metanalisi di 8 trials su *SCA*	8-27% m 14-32% f
Registri		
Patel NEJM 2010	398,978 pazienti sottoposti a *coronarografia diagnostica per angina*	47-62%%
Orsini Int J Cardiol 2022 ARCA Registry	338 pazienti con *angina resistente riferiti a coronarografia*	38.2%

Da circa 70 anni (in realtà da oltre un secolo, se si considerano anche le intuizioni di Colbeck del 1903), è nota la natura sindromica della cardiopatia ischemica acuta e cronica, sostenuta da cause stenotiche e da molteplici meccanismi patogenetici non stenotici. Quattro anni fa, in una rassegna pubblicata su Cardiovascular Diagnosis & Therapy, facemmo queste osservazioni: "*Ischemic heart disease is a syndrome with a complex and multifactorial pathogenesis … The multiple causes of stable IHD are not mutually exclusive, but often overlap with a variable relative role, not only in different patients, but also in the same patient… Syndromic features of stable IHD have been evident from decades but only the 2019 ESC Guidelines have proposed the term Chronic Coronary Syndromes*" [20].

Nonostante questo largo corpo di evidenze consolidate, solo in anni recenti sono stati definiti i criteri diagnostici e sono state precisate le entità nosologiche di *INOCA (Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries)* [21, 22] e *MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries)* [23, 24].

INOCA

I meccanismi che contribuiscono alla patogenesi di INOCA sono molteplici e possono operare isolatamente o in combinazione (**Figura 1**) [25]. Quantunque questi includano cause secondarie di disfunzione microvascolare (ipertensione, stenosi aortica, scompenso cardiaco, miocardiopatie e miocarditi), anemia severa, shock cardiogeno, cardiopatie congenite, anomalie coronariche, ponti miocardici, malattie infiammatorie autoimmuni sistemiche (lupus, artrite reumatoide), i meccanismi alla base di queste condizioni e le strategie diagnostiche e terapeutiche sono sufficientemente chiare [21]. Pertanto queste condizioni saranno omesse dalla presente trattazione.

Anche nel caso di INOCA, come nel caso della coronaropatia ostruttiva, l'ischemia e l'angina sono causate da mismatch fra domanda e offerta di O_2 o, per essere più corretti, da mismatch fra domanda e offerta di energia [26]. I meccanismi che ne sono alla base sono da ricercare in una *disfuzione microvascolare o macrovascolare primitiva, in assenza di stenosi ostruttive dei vasi epicardici ed in assenza delle cause secondarie di disfunzione microcircolatoria menzionate prima*.

La Società Europea di Cardiologia ha proposto, in un documento di consenso del 2020, una classificazione di INOCA che prevede 3 endotipi: l'*angina microvascolare*, causata da disfunzione microvasco-

lare; l'*angina vasospastica*, causata da spasmo coronarico epicardico; e l'*angina microvascolare e vasospastica*, da concomitanza delle due condizioni (**Tabella 2**) [22].

Tabella 2

Classificazione degli endotipi di INOCA, meccanismi fisiopatologici e criteri diagnostici.

Endotipi di INOCA	Fisiopatologia	Criteri diagnostici
Angina microvascolare	Disfunzione Microvascolare (CMD)	Adenosina: – CFR < 2.0 – IMR ≥ 25
		Vasoreattività (acetilcolina): – spasmo microvascolare – no spasmo epicardico – angina – alterazioni ischemiche ECG
Angina vasospastica	Spasmo epicardico	Adenosina: – CFR ≥ 2.0 – IMR < 25
		Vasoreattività (acetilcolina): – spasmo epicardico – angina – alterazioni ECG ischemiche
Angina microvascolare e vasospastica	CMD e spasmo epicardico	Adenosine: – CFR < 2.0 – IMR ≥ 25
		Vasoreattività (acetilcolina): – no/si spasmo microvascolare – spasmo epicardico – angina – Alterazioni ECG ischemiche

L'**angina microvascolare** è la manifestazione clinica causata da disfunzione microvascolare (CMD) [27]. Questa può risultare da rimodellamento strutturale del microcircolo (che si traduce in una riduzione fissa della conduttanza microcircolatoria) o da alterazioni vasomotorie (ridotta capacità di vasodilatazione in risposta ad aumentate richieste metaboliche, vasocostrizione, spasmo microcircolatorio). Questi ultimi meccanismi provocano ostruzione arteriolare dinamica. Tutti questi meccanismi possono sovrapporsi in varia misura, contribuendo alla variabilità espressiva dell'angina microvascolare. Una standardizzazione diagnostica dell'angina microvascolare, proposta nel 2018 dal gruppo COVADIS, prevede che siano soddisfatti 4 criteri [28]:

1. angina o sintomi *ischemia-like* di ischemia miocardica;
2. assenza di CAD ostruttiva (stenosi < 50% o FFR > 0.80);
3. evidenza obiettiva di ischemia (criterio non indispensabile);
4. evidenza di compromissione della funzione microvascolare [riserva coronarica < 2 all'adenosina; spasmo microvascolare all'acetilcolina (sintomi, ECG ischemico, assenza di spasmo epicardico); indice di resistenza microvascolare > 25].

Il secondo endotipo di INOCA è l'**angina vasospastica**, causata da spasmo dei vasi coronarici epi-

cardici. Nella descrizione originale di Prinzmetal [9], la manifestazione tipica era rappresentata da angina a riposo associata a sopraslivellamento transitorio del tratto ST. Successivamente sono state descritte altre forme di alterazioni vasomotorie, caratterizzate da sottoslivellamento del tratto ST o alterzioni a carico dell'onda T, verosimilmente causate da spasmo coronarico incompleto o presenza di circoli collaterali. È da ricordare inoltre che non sempre gli episodi di spasmo coronarico si verificano a riposo o spontaneamente. Molti episodi di vasocostrizione coronarica o spasmo franco possono essere infatti precipitati da stress, freddo, emozioni, esercizio fisico, complicando evidentemente l'interpretazione patogenetica della sindrome.

Il terzo endotipo di INOCA è l'**angina microvascolare e vasospastica**, causata da concomitanza delle due condizioni, sempre più frequente ed associata a prognosi peggiore.

Una larga proporzione di pazienti (stimata mediamente fino al 70%), sottoposti a coronarografia per segni o sintomi di ischemia miocardica, non hanno ostruzioni coronariche. La **prevalenza** dei pazienti INOCA sta aumentando in tutti i paesi occidentali, a confermare che gli interventi di prevenzione primaria (controllo dei fattori di rischio, intervento sugli stili di vita) sono molto più efficaci sulla prevenzione dell'aterosclerosi coronarica che sulla prevenzione della malattia ischemica. In un ampio registro danese che ha incluso 11.223 pazienti con angina sottoposti a coronarografia dal 1998 al 2009, la prevalenza di INOCA è risultata mediamente del 33% nei maschi e del 65% nelle femmine. In entrambi i sessi la prevalenza è aumentata nel corso degli 11 anni di durata dello studio, passando dal 19% al 41% nei maschi e dal 54% al 73% nelle femmine [29]. Attualmente è dunque stimabile che la metà dei maschi e circa i 2/3 delle femmine con angina e/o ischemia documentabile abbia coronarie prive di ostruzioni significative.

La **prognosi** dei pazienti INOCA, diversamente da quanto si riteneva alcuni decenni fa, è tutt'altro che benigna, ed è sostanzialmente simile nei due sessi; è lievemente migliore in caso di angina a coronarie normali, peggiore in caso di aterosclerosi non ostruttiva. Nella **Tabella 3** sono riportati gli Hazard Ratios relativi a mortalità globale e MACEs, distinti per sesso, tratti dallo studio danese di Jesperson, già citato [29]. I pazienti con angina e coronarie prive di stenosi ostruttive hanno mediamente, rispetto alla popolazione asintomatica, un rischio aumentato di eventi del 53-87% e un rischio aumentato di mortalità del 20-56%, senza differenze sostanziali fra i due sessi.

Tabella 3

Hazard ratios (95% confidence interval) per mortalità globale e MACEs in maschi e femmine con angina a coronarie indenni e CAD non ostruttiva, rispetto alla popolazione asintomatica di riferimento (tratto da ref. 29).

	Maschi	Femmine
MACEs		
Popolazione di riferimento	/	/
Coronarie normali	1.53 (1.18-2.00)	1.57 (1.21-2.02)
CAD non ostruttiva	1.87 (1.43-2.46)	1.86 (1.35-2.56)
Mortalità globale		
Popolazione di riferimento	/	/
Coronarie normali	1.44 (1.11-1.88)	1.20 (0.92-1.57)
CAD non ostruttiva	1.52 (1.15-2.01)	1.56 (1.13-2.15)

Nei pazienti con INOCA e disfunzione microvascolare, la prognosi è condizionata dalla severità della disfunzione microcircolatoria. Secondo i dati di Murthy e coll, l'incidenza di eventi avversi maggiori, comprensivi di mortalità e infarto, aumentava di oltre il doppio ad un follow-up di 3 anni, da circa 9% nei pazienti con CFR ≥ 2.0 a circa 20% nei pazienti con CFR < 2.0, anche in questo caso senza differenze fra maschi e femmine [30].

In linea generale, i pazienti INOCA hanno un rischio non trascurabile di eventi cardiovascolari (sindromi coronariche acute, morte, ricovero per scompenso, stroke e procedure cardiovascolari ripetute). La sintomatologia anginosa, di difficile trattamento, il rischio di evoluzione verso lo scompenso, i ricoveri e le procedure diagnostiche ripetute compromettono la qualità di vita di questi pazienti e incrementano i costi di gestione. Secondo Thomas J Ford, autore del CorMicA trial (J Am Coll Cardiol, 2018), "*Patients with angina symptoms and/or signs of ischemia but no obstructive coronary artery disease (INOCA) pose a diagnostic and therapeutic challenge*". Questi pazienti sfuggono spesso alla diagnosi e sono sottotrattati. Questo significa prognosi peggiore, qualità di vita peggiore, recidive di ospedalizzazioni e coronarografie ripetute. La persistenza o ricorrenza dei sintomi nella cardiopatia ischemica è un problema grave, valutabile mediamente ad 1 anno nel 20-60% dei pazienti rivascolarizzati o trattati con terapia conservativa. Un problema fondamentale da sottolineare è che i meccanismi che provocano ischemia nei pazienti INOCA (CMD, spasmo coronarico), possono operare dinamicamente e sovrapporsi, anche in pazienti con CAD ostruttiva [31]. Ciò complica evidentemente la diagnosi di INOCA, conducendo a rivascolarizzare inutilmente e senza beneficio sui sintomi stenosi coronariche funzionalmente non ischemizzanti.

Le indagini volte ad accertare i meccanismi ischemici individuali sono essenziali per istituire un trattamento personalizzato. È questo l'insegnamento che ci ha lasciato il trial CorMicA [32]: i pazienti con angina ma senza stenosi coronariche ostruttive dovrebbero essere indagati funzionalmente nel corso della procedura interventistica diagnostica per accertare gli eventuali meccanismi responsabili dei sintomi (vasoreattività microvascolare e macrovascolare, riserva coronarica, indice di resistenze microvascolari, FFR delle stenosi) e istituire una terapia medica stratificata in base ai risultati, in grado di migliorare sintomi e qualità di vita nei confronti del trattamento standard [32].

Il **trattamento** dei pazienti con INOCA è stato studiato insufficientemente e non è soddisfacente. Può essere sintetizzato in quattro punti [22]:

1. Intervento sugli stili di vita.
2. Gestione e controllo dei fattori di rischio.
3. Statine, ACE-inibitori/ARB, antiaggreganti.
4. Farmaci antianginosi.

I punti 1 e 2 sono essenziali e devono essere gestiti rigorosamente.

Statine e ACE-inibitori dovrebbero essere considerati in tutti i pazienti, per le proprietà antinfiammatorie e per l'efficacia dimostrata nel migliorare la riserva coronarica. Gli antiaggreganti piastrinici (aspirina, clopidogrel) dovrebbero essere utilizzati nei pazienti con aterosclerosi subcritica. Più discutibile il loro uso in caso di coronarie indenni.

Per quanto riguarda la terapia antianginosa, i farmaci metabolici (ranolazina, trimetazidina) sono utilizzabili in tutte le frome di INOCA (angina microvascolare e vasospastica).

Nell'angina a riposo di natura vasospastica, il primo posto spetta ai calcioantagonisti, associabili a nitrati long-acting e in formulazione pronta. Questa terapia è solitamente in grado di controllare efficacemente i sintomi e prevenire le recidive.

Meno brillante è il trattamento dell'angina microvascolare. I betabloccanti, seguiti da calcioantagonisti e ivabradina, sono da preferire nell'angina microvascolare da remodeling strutturale del microcircolo (angina da sforzo a soglia relativamente fissa) o nei pazienti con compromissione della riserva per alti valori di flusso a riposo. Calcioantagonisti, seguiti da betabloccanti e nitrati, sono invece da preferire nell'angina microvascolare dinamica, a soglia variabile.

MINOCA

Il 5-15% di tutti i casi di infarto miocardico acuto (IMA) si verifica in assenza di aterosclerosi coronarica ostruttiva e soddisfa quindi i criteri diagnostici di MINOCA [23, 24]. È importante che questi pazienti siano prontamente identificati per diagnosticare i meccanismi alla base della sindrome e impostare un trattamento individualizzato. Molte delle conoscenze attuali sull'infarto senza aterosclerosi ostruttiva devono essere attribuiti agli studi angiografici di DeWood degli anni '80 [33]. I termini MINC e MINCA (Myocardial Infarction with Normal Coronary Arteries) sono stati inizialmente utilizzati per descrivere questi pazienti. L'acronimo successivamente fu modificato in MINOCA, per sottolineare comunque l'importanza dell'aterosclerosi coronarica nella patogenesi dell'infarto e per comprendere i pazienti con aterosclerosi coronarica non sufficientemente severa da compromettere il flusso [34].

I **criteri diagnostici** di MINOCA, secondo quanto raccomandato in un *position pape*r dell'ESC [23], sono 3:

1. Gli stessi criteri diagnostici di infarto definiti nella Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction 2018 dell'ESC [35]: "Detection of a rise and/or fall of cTn values with at least one value above the 99th percentile URL in a setting of myocardial ischemia: a) symptoms of acute myocardial ischemia; b) new ischemic ECG changes; c) development of pathological Q Waves; d) imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality; e) identification of a coronary thrombus by angiography or autopsy".
2. Arterie coronariche normali o con aterosclerosi non ostruttiva, cioè senza lesioni ≥ 50% a carico di un vaso epicardico. Un'attenzione particolare deve essere posta in corso di angiografia ad escludere una malattia ostruttiva non evidente o trascurata, ad es. stenosi > 50% o occlusione di un piccolo vaso distale, che inficerebbe la diagnosi di MINOCA.
3. Esclusione di meccanismi non ischemici di elevazione della troponina (ad es. miocarditi, sepsi, shock, embolia polmonare).

Epidemiologia. Secondo i vari studi, MINOCA è diagnosticabile nel 5-15% di tutti i casi di infarto [36, 37]. Può manifestarsi con o senza sopraslivellamento del tratto ST, anche se i pazienti MINOCA hanno meno frequentemente alterazioni ECG e generalmente tassi di troponina inferiori rispetto ai pazienti con IMA a coronarie ostruite (IMA-CAD) [24].

I pazienti MINOCA sono generalmente più giovani (58 vs 61 anni) rispetto ai pazienti IMA-CAD [24]. Le donne sono maggiormente rappresentate nella popolazione MINOCA (50%) rispetto alla popolazione IMA-CAD (25%) [24].

C'è senz'altro una sovrapposizione, come sostiene C. Noel Bairey-Merz, fra l'ischemia senza stenosi coronariche ostruttive (INOCA) e l'infarto senza stenosi coronariche ostruttive (MINOCA), in particolare per l'epidemiologia, la patogenesi, la prognosi e il trattamento [21]. Secondo Arrebola-Moreno *"Coronary microvascolar spasm is associated with myocardial perfusion abnormalities, abnormal myocardial contractility, and, in a proportion of patients, elevation of high-sensitivity cardiac troponin"* [38].

I **meccanismi patogenetici** alla base di MINOCA si possono così elencare:

1. *Rottura/ulcerazione di placca* senza o con trombosi non ostruttiva sovrapposta.
2. *Erosione di placca* con trombosi non ostruttiva sovrapposta. Questi due meccanismi rendono conto di circa il 40% dei casi di MINOCA [39]. Nel caso di rottura, ulcerazione o erosione di placca, la mionecrosi è dovuta a trombosi sovrapposta e tromboembolismo distale.
3. *Dissezione coronarica*. L'ematoma intramurale coronarico senza ulcerazione intimale si presenta nello stesso modo. Questa causa è più comune nelle donne. La sua corretta diagnosi spesso richiede tecniche di imaging intracoronarico (IVUS, OCT). Alla base di questa condizione vi è spesso una displasia fibromuscolare presente anche in altri distretti vascolari. Se possibile, un approccio conservativo è preferibile perché PCI e stenting tendono a propagare la dissezione.

4. *Tromboembolismo coronarico* in pazienti con disordini ereditari della coagulazione (trombofilia da mutazione del fattore V di Leiden, deficienza di proteina S e C, sindrome da anticorpi antifosfolipidi). Disordini ereditari della coagulazione sono stati riscontrati nel 14% dei casi di MINOCA [23]. Emboli coronarici possono verificarsi anche in pazienti con fibrillazione atriale, cardiopatie valvolari, tumori cardiaci o vegetazioni valvolari endocarditiche.
5. *Vasospasmo coronarico.* È una importante causa di MINOCA in quanto uno spasmo inducibile è stato dimostrato nel 27% di questi pazienti [36]. Può verificarsi sia su coronarie indenni da lesioni aterosclerotiche, sia in pazienti con CAD ostruttiva o non ostruttiva.
6. *Disfunzione microvascolare coronarica.* Sia lo spasmo microvascolare, sia la disfunzione microvascolare strutturale o funzionale possono essere meccanismi alla base di MINOCA.
7. *Mismatch domanda-offerta.* Secondo la Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction [35], si tratta dell'infarto tipo 2. Le condizioni alla base di questa forma, che si può verificare anche in assenza di CAD ostruttiva, associandosi spesso a disfunzione microvascolare, sono rappresentate da anemia, tachiaritmie, bradiaritmie, insufficienza respiratoria, ipotensione, shock, ipertensione severa, stensoi aortica severa, scompenso cardiaco, cardiomiopatie.

La **prognosi** di MINOCA è migliore rispetto all'infarto con coronaropatia ostruttiva, ma è tutt'altro che rassicurante. Nel registro SWEDEHEART [37], in cui sono stati arruolati 9466 pazienti con MINOCA, la mortalità a 30 giorni è stata 3.5%. Durante un follow-up medio di 4.1 anni, il 23.9% dei pazienti ha presentato un evento avverso maggiore (morte: 13.4%; recidiva di infarto: 7.1%; stroke: 4.3%; ricovero per scompenso: 6.4%).

Da questo importante registro si evincono anche informazioni sulla **terapia farmacologica in prevenzione secondaria** dopo MINOCA. Statine ed ACE inibitori (o ARB) devono essere usati in tutti i pazienti perché hanno migliorato l'outcome (endpoint combinato) con un HR di 0.77 e 0.82, rispettivamente. I betabloccanti hanno dimostrato un beneficio non significativo (HR 0.86, p = ns). Nessun effetto è stato documentato invece a carico della duplice terapia antiaggregante, che dopo MINOCA quindi non dovrebbe essere utilizzata.

BIBLIOGRAFIA

1. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. In: Medical Transactions. Vol. 2. The Royal College of Physicians of London. 1772: 59-67.
2. Boden WE, Kaski JC, Berry C. Reprising Heberden's description of angina pectoris after 250 years. Eur Heart J 2023; 44: 1684-1686.
3. Colbeck EH. Diseases of the heart. A clinical text book for the use of students and practitioners of medicine. 2nd ed. Palala Press, 2016.
4. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 2005; 111: 3481-3488.
5. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013 Oct; 34(38):2949-3003.
6. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. Am J Cardiol 1974; 34: 48-55.
7. Hurst JW. The first coronary angioplasty as described by Andreas Gruentzig. Am J Cardiol 1986; 57: 185-186.
8. White CW, Creighton BW, Doty DB, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? N Engl J Med 1984; 310: 819-824.
9. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris: preliminary report. Am J Med 1959; 27: 375-388.
10. Maseri A, Pesola A, Marzilli M, Severi S, Parodi O, L'Abbate A. Coronary vasospam in angina pectoris. Lancet 1977; 1: 713-717.
11. Maseri A, l'Abbate A, Baroldi G, et al. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. A conclusion derived from the study of "preinfarction" angina. N Engl J Med 1978 Dec 7; 299 (23): 1271-1277.
12. Vyas P, Gonsai RN, Meenakshi C, et al. Coronary atherosclerosis in noncardiac deaths: an autopsy study. J Midlife Health 2015; 6: 5-9.
13. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020; 41: 407-477.
14. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. N Engl J Med 2010; 362: 886-895.

15. Anderson RD, Pepine CJ. Gender differences in the treatment for acute myocardial infarction: bias or biology? Circulation 2007; 115: 823-826.
16. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes IIb investigators. N Engl J Med 1999; 341: 226-232.
17. Marzilli M, Bairey Merz CN, Boden WE, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! J Am Coll Cardiol 2012; 60: 951-956.
18. Marzilli M, Crea F, Morrone D, et al. Myocardial ischemia: from disease to syndrome. Int J Cardiol 2020; 314: 32-35.
19. Pepine CJ, Douglas PS. Retinking stable ischemic heart disease. Is this the beginning of a new era? J Am Coll Cardiol 2012; 60: 957-959.
20. Orsini E, Nistri S, Zito GB. Stable ischemic heart disease: re-appraisal of coronasry revascularization criteria in the light of contemporary evidence. Cardiovasc Diagn Ther 2019. doi: 10.21037/cdt.2019.11.02
21. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA). Developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. Circulation 2017; 135: 1075-1092.
22. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in collaboration with European Society of Cardiology working group on coronary pathophysiology and microcirculation endorsed by coronary vasomotor disorders international study group. Eur Heart J 2020; 41: 3504-3520.
23. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. Eur Heart J 2017 Jan 14; 38(3): 143-153.
24. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease. A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation 2019; 139: e891-e908.
25. Pepine CJ. Multiple causes for ischemia without obstructive coronary artery disease. Circulation 2015; 131: 1054-1060.
26. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. Heart 2018; 104: 284-292.
27. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. Nat Rev Cardiol 2015; 12: 48-62.
28. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. Int J Cardiol 2018; 250: 16-20.
29. Jesperson L, Hvelplund A, Abildstrom AZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. Eur Heart J 2012; 33: 734-744.
30. Murty VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. Circulation 2014; 129: 2518-2527.
31. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of ischemic heart disease. Circulation 2018 Oct 2; 138(14): 1463-1480.
32. Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. J Am Cardiol 2018 Dec 11; 72(23PtA): 2841-2855.
33. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med 1980; 303: 897-902.
34. Beltrame JF, Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). J Intern Med 2013; 273: 182-185.
35. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J 2019; 40: 237-269.
36. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. Circulation 2015 Mar 10; 131 (10): 861-870.
37. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, et al. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. Circulation 2017; 135: 1481-1489.
38. Arrebola-Moreno AL, Arrebola JP, Moral-Ruiz A, Ramirez-Hernandez JA, Melgares-Moreno R, Kaski JC. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. Atherosclerosis 2014; 236(1): 207-214.
39. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. Circulation 2011; 124: 1414-1425.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Enrico Orsini
ARCA Toscana
Viale delle Piagge, 9 – 56124 – Pisa (PI)
E-mail: enrico.orsini@alice.it

INOCA (*Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*) e MINOCA (*Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*) Il ruolo della risonanza magnetica cardiaca

INOCA (Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries) and MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries) The role of cardiac magnetic resonance

Giulia Vinco, MD, PhD

Unità operativa Cardiologia ad indirizzo Elettrofisiologia, Ospedale S. Maria del Carmine, APSS, Rovereto

ABSTRACT

Una percentuale non trascurabile di pazienti sottoposti a studio coronarografico, sia in condizioni elettive che in regime di urgenza, dimostrano coronarie normali o assenza di coronaropatia ostruttiva. Questo riscontro ha portato negli ultimi anni al riconoscimento di due condizioni: l'ischemia in assenza di malattia ostruttiva coronarica (INOCA), che trova una base patogenetica nella disfunzione coronarica microvascolare o nell'angina vasospastica; e l'infarto miocardico a coronarie indenni (MINOCA), una diagnosi operativa che include molteplici possibili meccanismi patogenetici. Le attuali linee guida indicano l'importanza di una corretta identificazione di queste due entità spesso trascurate, tramite un approccio standardizzato che include l'imaging multimodale, portando a chiarire l'eziologia sottostante e quindi il corretto trattamento. In questo contesto il ruolo della risonanza magnetica cardiaca (RMC) appare cruciale ed è indicata in tutti i pazienti con MINOCA, in assenza di una evidente causa sottostante. La RMC riveste un ruolo primario nella conferma diagnostica e nella diagnosi differenziale: è difatti in grado di identificare la causa sottostante nell'87% dei pazienti con MINOCA grazie alla caratterizzazione tissutale tramite late gadolinium enhancement (LGE). Anche nei pazienti con INOCA la RM cardiaca è molto utile in quanto permette di valutare la presenza di ischemia miocardica e disfunzione coronarica microvascolare.

Parole chiave: INOCA; MINOCA; Angina microvascolare; Angina vasospastica; RM cardiaca.

A substantial percentage of patients who undergo coronary angiography, both in elective and acute conditions, show normal coronary arteries or non-obstructive coronary artery disease. In recent years, this finding has led to the recognition of two conditions: ischemia with non-obstructive coronary artery disease (INOCA), which finds its pathogenetic basis in microvascular coronary dysfunction or vasospastic angina; and myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA), which consists of a working diagnosis that includes multiple potential pathogenetic mechanisms. Current guidelines indicate the importance of a correct identification of these two often neglected entities, using a standardized approach based on multimodality imaging, leading to the identification of the underlying etiology and therefore the correct treatment. The role of cardiac magnetic resonance imaging (MRI) appears crucial as it is indicated in all patients with MINOCA. Cardiac MRI plays a primary role in the diagnostic process: thanks to tissue characterization using late gadolinium enhancement (LGE), it can identify the underlying cause in 87% of patients with MINOCA. Cardiac MRI is also very useful in patients with INOCA, as it allows to evaluate the presence of myocardial ischemia and coronary microvascular dysfunction.

Key words: *INOCA; MINOCA; Microvascular angina; Vasospastic angina; Cardiac magnetic resonance.*

INOCA

Fino al 50% dei pazienti sottoposti a coronarografia per angina tipica non è affetto da coronaropatia ostruttiva [1]. In questi pazienti, la causa della sintomatologia anginosa e dell'ischemia miocardica non è dovuta all'ostruzione dei vasi coronarici epicardici, ma ad altri meccanismi, rientrando nella definizione di INOCA (dall'inglese "ischemia with non-obstructive coronary artery disease"). INOCA può risultare da meccanismi eterogenei, che includono il vasospasmo coronarico e la disfunzione microvascolare (DMV).

Tale riscontro è più comune nelle donne che negli uomini e non deve essere considerato una condizione benigna [2]: rispetto ad individui asintomatici, pazienti con INOCA mostrano una aumentata incidenza di eventi cardiovascolari, ricoveri ospedalieri e peggiore qualità di vita [3].

I pazienti con INOCA possono presentare uno spettro di sintomi piuttosto ampio e spesso il percorso diagnostico è difficoltoso, portando ad un mancato riconoscimento della condizione e quindi ad un trattamento non adeguato.

Il percorso diagnostico di questi pazienti è quindi estremamente importante, e deve essere chiarito quale sia il principale meccanismo patogenetico coinvolto. Per quanto riguarda l'angina vasospastica, la diagnosi richiede una valutazione invasiva durante angiografia coronarica con somministrazione di acetilcolina. Per questo motivo appare evidente come il percorso diagnostico completo di questi pazienti includa necessariamente l'esecuzione di angiografia coronarica comprensiva di test con acetilcolina per poter escludere una componente vasospastica. La DMV invece può essere valutata attraverso diverse metodiche di imaging, in modalità non invasiva tramite la misurazione di parametri che riflettono il suo stato funzionale.

IL RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA NEI PAZIENTI CON INOCA

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) è una tecnica diagnostica non invasiva emersa negli ultimi anni, che offre importanti applicazioni per lo studio dei pazienti con angina microvascolare. Storicamente la tomografia a emissione di positroni (PET) è stata la metodica più ampiamente studiata per una valutazione non invasiva della funzione microvascolare coronarica, consentendo in termini assoluti la quantificazione del flusso sanguigno miocardico (MBF) in millilitri al minuto per grammo di tessuto e della riserva di flusso miocardico (MFR) [4]. La MFR è il rapporto tra MBF durante l'iperemia coronarica ed in condizioni basali e rappresenta la riserva relativa del circolo coronarico. La soglia diagnostica quantitativa di DMV per la PET è oggetto di indagine, poiché diversi fattori estrinseci e intrinseci possono influenzare la misurazione di MBF e MFR [5].

Anche lo studio di perfusione tramite RMC è stato dimostrato in grado di studiare la DMV, indagando la perfusione miocardica con un'elevata risoluzione spaziale e senza esposizione a radiazioni ionizzanti. La valutazione qualitativa viene effettuata mediante l'analisi visiva delle immagini dinamiche che mostrano le fasi di primo passaggio del mezzo di contrasto dalla cavità ventricolare all'interno del muscolo cardiaco [6]. Questo approccio fornisce uno strumento diagnostico affidabile per la valutazione della presenza di coronaropatia mono o bivasale. Tuttavia, l'analisi qualitativa risulta meno accurata quando vi è una globale riduzione del flusso sanguigno miocardico, ad esempio nella malattia coronarica trivasale o nella DMV [7].

L'analisi quantitativa e semi-quantitativa della perfusione miocardica con RMC sono emerse negli ultimi anni come opzioni in grado di ovviare ai limiti dell'analisi qualitativa e si basano sull'analisi delle curve di intensità del segnale durante il primo passaggio del mezzo di contrasto [8]. Metodi che descrivono le caratteristiche del profilo delle curve di intensità del segnale senza stimare il MBF sono generalmente indicati come analisi semi-quantitativa. Il metodo quantitativo invece fornisce un valore di MBF applicando modelli matematici che utilizzano le curve di intensità del segnale. Sia nella tecnica semiquantitativa che quantitativa i parametri pos-

sono essere analizzati relativamente come un rapporto tra valori durante stress e riposo (ad esempio l'indice di riserva di perfusione miocardica (MPR)) oppure come valori assoluti. È stato dimostrato che la misurazione quantitativa della perfusione miocardica aumenta l'accuratezza della RMC nella diagnosi di ischemia miocardica [9]. In modo simile alla PET, queste tecniche possono diagnosticare la DMV, quando i pazienti presentano un ridotto MBF o MPR da stress, dopo adeguato stimolo iperemico [10].

Diversi studi hanno testato criteri diagnostici basati su MBF o MPR da stress per la diagnosi di DMV, con ottimi risultati di accuratezza diagnostica, validando le tecniche rispetto a misurazioni di tipo invasivo [11]. Recentemente sono state proposte tecniche di mappaggio quantitativo automatico della perfusione miocardica con RMC che rendono più semplice il post-processing delle immagini, che può rivelarsi molto dispendioso in termini di tempo, e hanno allargato l'applicabilità della metodica per lo studio dei pazienti con DMV. Kotecha et al hanno testato una nuova tecnica quantitativa di mappaggio della perfusione miocardica pixel per pixel che può essere utilizzata per rilevare e differenziare la DMV dalla malattia coronarica trivasale [12]. Gli autori hanno suggerito un algoritmo per distinguere la malattia coronarica ostruttiva dalla DMV, basato sulla valutazione di MBF da stress regionale e globale. Anche i risultati di Rahman et al hanno confermato un'ottima accuratezza diagnostica della RMC da stress nello studio della DMV, ma solo quando veniva applicata l'analisi quantitativa [7].

La RMC da stress applicata a pazienti con DMV ha dimostrato anche un'importante valenza prognostica. Lo studio Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) per primo ha dimostrato che il parametro di MPR globale era predittivo di eventi avversi in una popolazione di donne sintomatiche per ischemia miocardica in assenza di coronaropatia ostruttiva [13]. Anche uno studio successivo ha dimostrato che per ogni unità di decremento di MPR, il rapporto di rischio (HR) aggiustato per morte ed eventi avversi era rispettivamente 2.22 (95% CI, 1.16-4.23, p = 0.015) e 1.65 (95% CI, 1.14-2.38, p = 0.008) [14]. Zhou et al. hanno riscontrato risultati simili e proposto un valore di cut-off ottimale di MPR inferiore a 1.47 nel predire eventi avversi in una popolazione comprendente sia uomini che donne con DMV [15]. Anche il parametro MBF da stress si è rilevato un fattore prognostico indipendente per eventi avversi, in pazienti senza difetti di perfusione regionale [14]. Questi studi supportano il concetto che questi parametri, se utilizzati routinariamente, non solo permettono di diagnosticare la DMV, ma anche di stratificare il rischio dei pazienti e quindi potenzialmente di orientare il loro trattamento nel futuro.

MINOCA

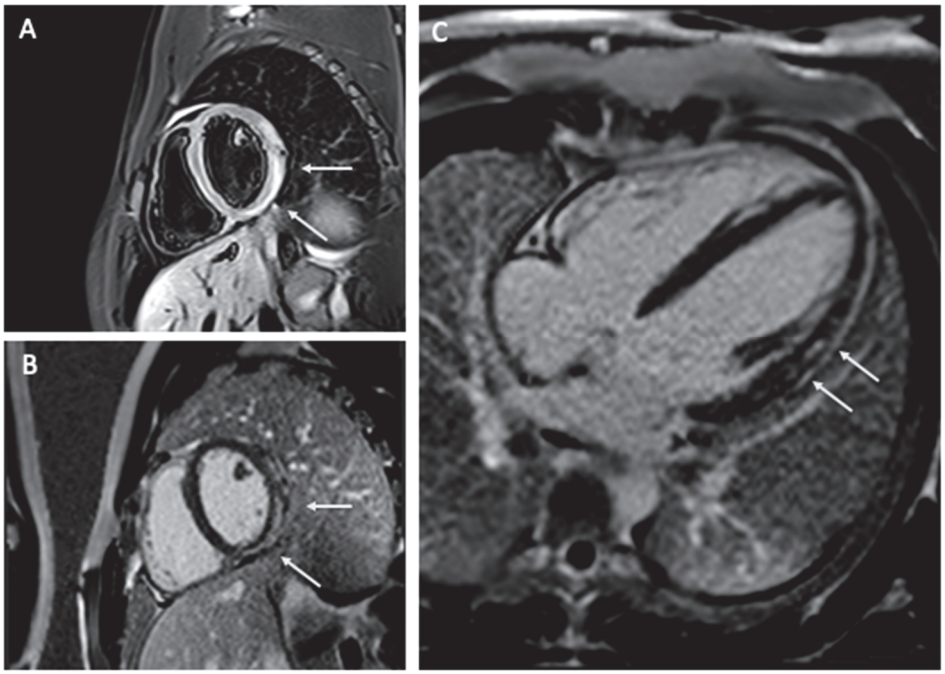
L'infarto miocardico senza ostruzioni coronariche significative (MINOCA) rappresenta fino al 15% di tutti gli infarti miocardici acuti [16]. I meccanismi patogenetici alla base di MINOCA sono molteplici (rottura o erosione di placca con trombosi non ostruttiva, dissezione coronarica, spasmo coronarico, spasmo o disfunzione microvascolare). La diagnosi di MINOCA è tuttavia una diagnosi operativa in quanto non è sufficiente escludere una coronaropatia ostruttiva, ma è anche necessario escludere condizioni a presentazione clinica simile (miocarditi, sindrome di Takotsubo, embolia polmonare, sepsi ecc.). MINOCA rappresenta un dilemma clinico e terapeutico, dal momento che molti pazienti vengono dimessi senza l'identificazione della causa responsabile [17]. MINOCA tuttavia non è una condizione benigna e diversi studi hanno dimostrato una prognosi peggiore e con un considerevole rischio di eventi avversi in pazienti con MINOCA, rispetto a popolazioni di controllo [18, 19]. La prognosi di MINOCA dipende in larga parte dalla causa sottostante, che spesso rimane sconosciuta. Per questo un percorso diagnostico standardizzato risulta cruciale per l'identificazione dell'eziologia e quindi l'impostazione di una strategia terapeutica adeguata [20]. La RMC svolge un ruolo importante per la diagnosi delle principali patologie coinvolte in MINOCA, perché

le numerose sequenze disponibili permettono di differenziare le possibili diverse cause responsabili tramite una precisa caratterizzazione tissutale miocardica [21].

IL RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA NEI PAZIENTI CON MINOCA

La RMC fornisce una accurata visualizzazione delle anomalie della cinetica segmentaria e permette una precisa quantificazione dei volumi e della funzione biventricolare. Questa metodica è tuttavia emersa per la sua impareggiabile abilità di differenziare diversi tipi di danno miocardico, dal danno ischemico a quello infiammatorio non ischemico. Quando utilizzata in pazienti con sospetto di MINOCA, la risonanza si è dimostrata in grado di permettere la diagnosi differenziale rispetto ad altre patologie possibili, con percentuali variabili intorno all'80% dei casi [21, 22]. La diagnosi di miocardite è quella più frequentemente individuata (**Figura 1**).

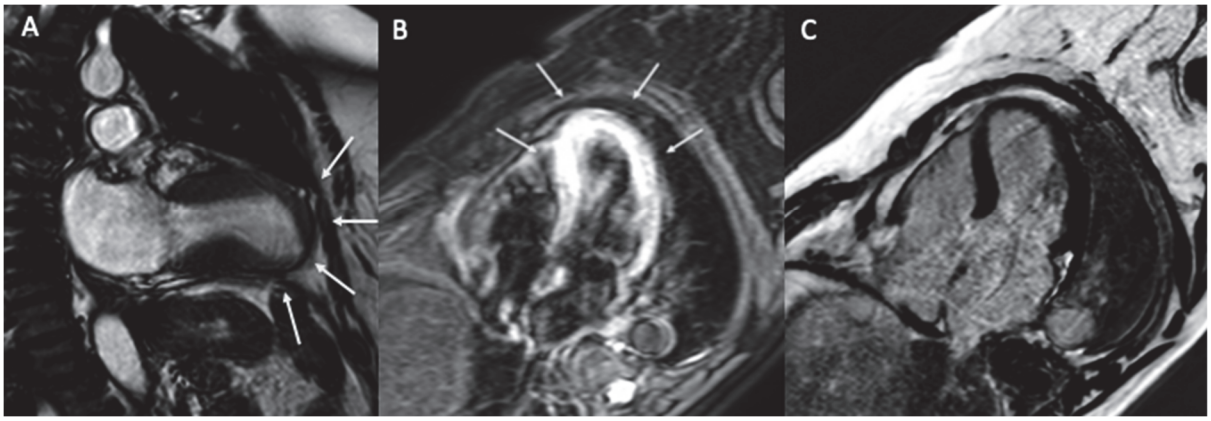
Figura 1
Esempio di miocardite acuta.



Le immagini T2-pesate (A) mostrano iperintensità di segnale a livello della parete inferiore ed inferolaterale (frecce), indicativa di edema miocardico. Le immagini di late gadolinium enhancement, in asse corto (B) e in 4-camere (C), mostrano accumulo di mezzo di contrasto con pattern subepicardico nella medesima zona, indicativo di danno miocardico di tipo infiammatorio.

Altre cause alternative a MINOCA, diagnosticabili tramite RMC, comunemente includono la sindrome di Takotsubo (**Figura 2**), esiti di infarto miocardico acuto, cardiomiopatia ipertrofica o dilatativa, o altre cause non cardiache (ad esempio embolia polmonare).

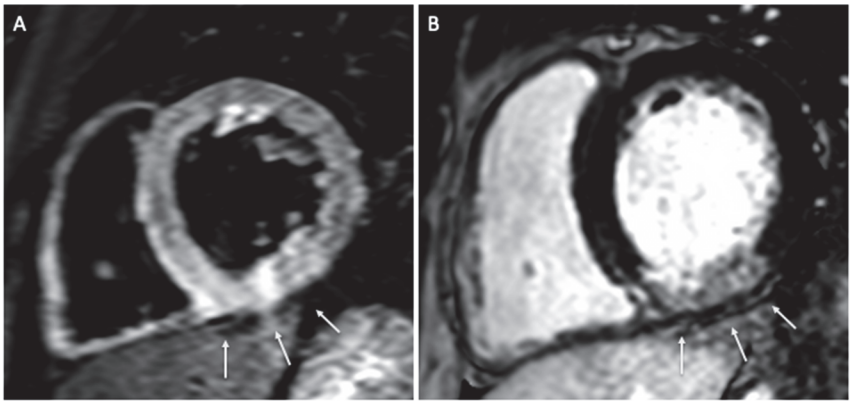
Figura 2
Esempio di Sindrome di Takotsubo.



Le immagini cine b-SSFP (A) mostrano acinesia dei segmenti apicali ('apical ballooning). Le immagini T2-pesate (B) mostrano edema miocardico a livello dei segmenti apicali (frecce), in assenza di aree di late gadolinium enhancement (C).

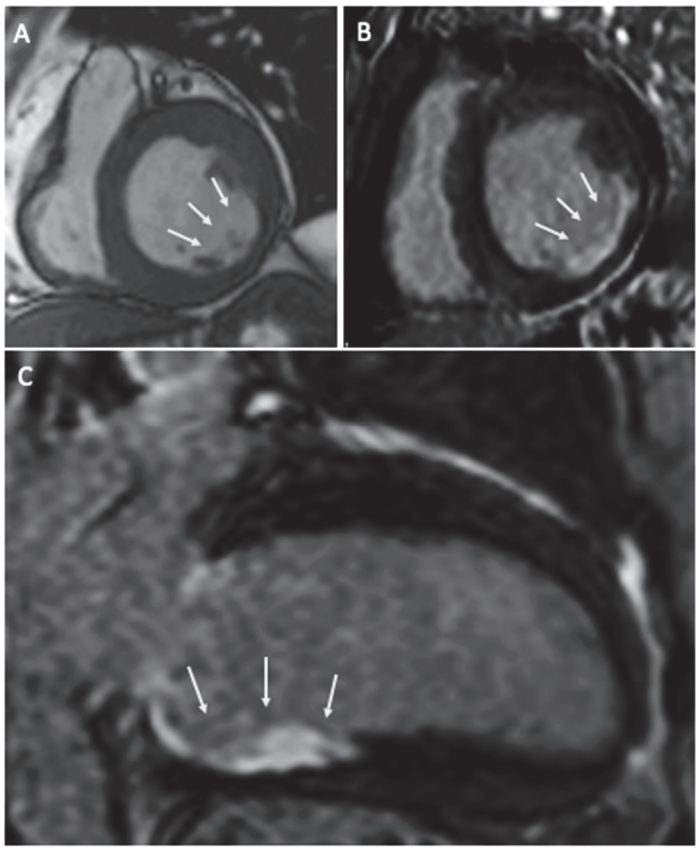
Le sequenze T2-pesate permettono di valutare la presenza di edema miocardico e quindi di danno acuto. Invece le sequenze LGE individuano la presenza di fibrosi o necrosi miocardica e permettono di discriminare l'eziologia ischemica da quella non ischemica. Infatti la presenza di LGE con pattern di distribuzione intramiocardico o subepicardico individua un processo non ischemico (ad esempio la miocardite), mentre il coinvolgimento subendocardico o transmurale suggeriscono una causa ischemica (**Figura 3 e 4**)[22].

Figura 3
Esempio di infarto miocardico acuto.



Le immagini T2-pesate (A) mostrano edema miocardico a livello della parete inferiore (frecce). Le immagini di late gadolinium enhancement, in asse corto (B) mostrano accumulo di mezzo di contrasto transmurale nelle medesime aree (pattern ischemico).

Figura 4
Esempio di infarto miocardico cronico.



Le immagini cine b-SSFP in asse corto (A) mostrano acinesia della parete inferiore e inferolaterale. Le immagini di late gadolinium enhancement, in asse corto (B) e 2-camere (C) mostrano accumulo di mezzo di contrasto subendocardico nella medesima area (pattern ischemico).

La RMC permette di identificare la sindrome di Takotsubo, che generalmente presenta edema miocardico con distribuzione tipicamente regionale nella zona coinvolta dall'anomalia della cinetica (in genere a livello apicale), in assenza di LGE [23]. Anche nel riconoscimento di specifiche cardiomiopatie la RMC ha dimostrato grande valore sia dal punto di vista diagnostico che prognostico [24]. Tecniche innovative emerse negli ultimi anni hanno ulteriormente migliorato la performance della RMC in questo ambito. Ad esempio tecniche di LGE ad alta risoluzione hanno dimostrato un potenziamento dell'accuratezza diagnostica in pazienti con MINOCA [25]. Sorensson et al. hanno applicato un protocollo di RMC avanzato, dimostrando che le tecniche di mapping parametrico offrono una maggiore sensibilità nell'identificare l'infiammazione miocardica e nello stabilire l'area del danno responsabile della presentazione acuta [26]. Inoltre la combinazione dell'utilizzo di RMC con tecniche di imaging invasivo, come optical coherence tomography (OCT), migliorano la capacità di identificare la causa dell'evento cardiaco, sottolineando l'importanza di un approccio multimodale. In un recente studio multicentrico su 116 donne con una presentazione sospetta per MINOCA, OCT è stata effettuata durante l'angiografia coronarica diagnostica in acuto e successivamente è stata eseguita la RMC, utilizzando le sequenze LGE,

T2-pesate e T1 mapping. Utilizzando l'approccio combinato delle due modalità, i meccanismi alla base dell'iniziale sospetto di MINOCA sono stati identificati nell'85% dei casi (64% infarto miocardico, 15% miocardite, 3% sindrome di Takotsubo, 3% cardiomiopatie), con risultati migliori rispetto all'utilizzo di una sola delle due metodiche (44% per OCT e 74% per RMC)[27]. Anche la tempistica nella quale viene eseguita la RMC risulta cruciale. Numerosi studi dimostrano una netta migliore performance diagnostica se la RMC viene eseguita precocemente (entro i primi 7 giorni dall'esordio dell'evento)[22, 27, 29].

BIBLIOGRAFIA

1. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. New England Journal of Medicine 2010 Mar 11; 362(10): 886-895.
2. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. J Am Coll Cardiol 2006 Feb; 47(3): S21-S29.
3. Eastwood JA, Johnson BD, Rutledge T, Bittner V, Whittaker KS, Krantz DS, et al. Anginal Symptoms, Coronary Artery Disease, and Adverse Outcomes in Black and White Women: The NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. J Womens Health 2013 Sep; 22(9): 724-732.
4. Schindler TH, Dilsizian V. Coronary Microvascular Dysfunction: Clinical Considerations and Noninvasive Diagnosis. Vol. 13, JACC: Cardiovascular Imaging 2020, 140-155.
5. Pelletier-Galarneau M, Dilsizian V. Microvascular Angina Diagnosed by Absolute PET Myocardial Blood Flow Quantification. Curr Cardiol Rep 2020 Feb 28; 22(2): 9.
6. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettle K, et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. Eur Heart J 2013 Mar 7; 34(10): 775-781.
7. Rahman H, Scannell CM, Demir OM, Ryan M, McConkey H, Ellis H, et al. High-Resolution Cardiac Magnetic Resonance Imaging Techniques for the Identification of Coronary Microvascular Dysfunction. JACC Cardiovasc Imaging 2021 May 1; 14(5): 978-986.
8. van Dijk R, van Assen M, Vliegenthart R, de Bock GH, van der Harst P, Oudkerk M. Diagnostic performance of semi-quantitative and quantitative stress CMR perfusion analysis: A meta-analysis. Vol. 19, Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. BioMed Central Ltd.; 2017.
9. Mordini FE, Haddad T, Hsu LY, Kellman P, Lowrey TB, Aletras AH, et al. Diagnostic Accuracy of Stress Perfusion CMR in Comparison with Quantitative Coronary Angiography. JACC Cardiovasc Imaging. 2014 Jan; 7(1): 14-22.
10. Sharrack N, Chiribiri A, Schwitter J, Plein S. How to do quantitative myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2022 Feb 22; 23(3): 315-318.
11. Thomson LEJ, Wei J, Agarwal M, Haft-Baradaran A, Shufelt C, Mehta PK, et al. Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Perfusion Reserve Index Is Reduced in Women with Coronary Microvascular Dysfunction. Circ Cardiovasc Imaging 2015 Apr; 8(4).
12. Kotecha T, Martinez-Naharro A, Boldrini M, Knight D, Hawkins P, Kalra S, et al. Automated Pixel-Wise Quantitative Myocardial Perfusion Mapping by CMR to Detect Obstructive Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction: Validation Against Invasive Coronary Physiology. JACC Cardiovasc Imaging 2019 Oct 1; 12(10): 1958-1969.
13. Doyle M, Weinberg N, Pohost GM, Bairey Merz CN, Shaw LJ, Sopko G, et al. Prognostic Value of Global MR Myocardial Perfusion Imaging in Women with Suspected Myocardial Ischemia and No Obstructive Coronary Disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2010 Oct; 3(10): 1030-1036.
14. Knott KD, Seraphim A, Augusto JB, Xue H, Chacko L, Aung N, et al. The Prognostic Significance of Quantitative Myocardial Perfusion: An Artificial Intelligence Based Approach Using Perfusion Mapping. Circulation. 2020 Feb 14; 141: 1282-1291.
15. Zhou W, Lee JCY, Leung ST, Lai A, Lee TF, Chiang JB, et al. Long-Term Prognosis of Patients with Coronary Microvascular Disease Using Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance. JACC Cardiovasc Imaging. 2021 Mar 1; 14(3): 602-611.
16. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic Review of Patients Presenting with Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. Circulation. 2015 Mar 10; 131(10): 861-870.
17. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. Eur Heart J. 2016 Apr 28; ehw149.
18. Andersson HB, Pedersen F, Engstrøm T, Helqvist S, Jensen MK, Jørgensen E, et al. Long-term survival and causes of death in patients with ST-elevation acute coronary syndrome without obstructive coronary artery disease. Eur Heart J. 2018 Jan 7; 39(2): 102-110.
19. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients with Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. J Am Heart Assoc. 2018 Jul 3; 7(13).
20. Occhipinti G, Bucciarelli-Ducci C, Capodanno D. Diag-

nostic pathways in myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease (MINOCA). Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2021 Oct 1; 10(7): 813-822.
21. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021 Apr 7; 42(14): 1289-1367.
22. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. J Am Coll Cardiol. 2009 Apr; 53(17): 1475-1487.
23. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical Characteristics and Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. JAMA 2011 Jul 20; 306(3).
24. Dastidar AG, Baritussio A, de Garate E, Drobni Z, Biglino G, Singhal P, et al. Prognostic Role of CMR and Conventional Risk Factors in Myocardial Infarction with Nonobstructed Coronary Arteries. JACC Cardiovasc Imaging 2019 Oct; 12(10): 1973-1982.
25. Lintingre PF, Nivet H, Clément-Guinaudeau S, Camaioni C, Sridi S, Corneloup O, et al. High-Resolution Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance for the Diagnosis of Myocardial Infarction with Nonobstructed Coronary Arteries. JACC Cardiovasc Imaging. 2020 May; 13(5): 1135-1148.
26. Sörensson P, Ekenbäck C, Lundin M, Agewall S, Bacsovics Brolin E, Caidahl K, et al. Early Comprehensive Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries. JACC Cardiovasc Imaging. 2021 Sep; 14(9): 1774-1783.
27. Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, Sedlak T, Saw J, Smilowitz NR, et al. Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Determine Underlying Causes of Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries in Women. Circulation 2021 Feb 16; 143(7): 624-640.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott.ssa Giulia Vinco, MD, PhD
Unità operativa Cardiologia ad indirizzo Elettrofisiologia
Ospedale S. Maria del Carmine, APSS
Corso Verona, 4 – 38068 – Rovereto (TN), Italia
Telefono: + 39 0464 403858
E-mail: giulia.vinco@gmail.com

Focus su INOCA e MINOCA: il ruolo della TAC cardiaca

Focus on INOCA and MINOCA: role of Cardiac Computed Tomography

Andrea Baggiano

Dipartimento di Cardiologia Peri Operatoria e Imaging Cardiovascolare, Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano

ABSTRACT

L'angiografia coronarica mediante tomografia computerizzata (TC coronarica), grazie all'impareggiabile caratterizzazione non invasiva dell'anatomia coronarica, rappresenta oggigiorno uno dei principali tool diagnostici nell'inquadramento dei pazienti con sospetta coronaropatia. Se nel contesto clinico appena citato le linee guida internazionali concordano sul ruolo di primo piano rivestito dalla TC coronarica nel workflow diagnostico, in ambiti come MINOCA (*Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*) e INOCA (*Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*) il ruolo di questa metodica non è ancora sufficientemente apprezzato nell'attività clinica quotidiana. La precisa caratterizzazione della placca aterosclerotica coronarica consente di individuare l'aterosclerosi coronarica non ostruttiva potenzialmente responsabile di sindromi coronariche acute. Inoltre, la possibilità di valutare nel dettaglio non solo la patologia aterosclerotica, ma anche il rapporto anatomico con le strutture circostanti, consente alla TC coronarica di svolgere un ruolo chiave nella descrizione delle varianti anatomiche di origine e decorso delle arterie coronarie, e nell'individuazione dei decorsi intramiocardici, entrambi potenziali elementi con preciso ruolo fisiopatologico nell'occorrenza di infarti miocardici in assenza di aterosclerosi coronarica ostruttiva. Inoltre, nell'ultimo decennio si sono moltiplicate le evidenze scientifiche riguardo due differenti modi di valutare la rilevanza emodinamica dell'aterosclerosi coronarica riscontrata mediante tomografia computerizzata, ovvero la valutazione della riserva di flusso frazionale mediante TC (FFR-CT) e la valutazione della perfusione miocardica da stress mediante tomografia computerizzata (Stress-CTP). Tali metodiche consentono di fornire una valutazione integrata anotomo-funzionale mediante un'unica metodica, rendendo quindi la tomografia computerizzata l'unica metodica diagnostica non invasiva capace di una duplice analisi. Nell'ambito della cardiopatia ischemica stabile, questi due approcci funzionali hanno trovato già ampia validazione, con molteplici studi di accuratezza diagnostica. In ambito prognostico, mentre sono già disponibili evidenze circa la FFR-CT, sono attesi nei prossimi anni studi multicentrici randomizzati focalizzati sulla Stress-CTP. La Stress-CTP di tipo dinamico, inoltre, risulta di particolare interesse nel contesto clinico dei pazienti con sospetto di malattia del microcircolo, in quanto con un'unica tecnica diagnostica è possibile ottenere l'esclusione di aterosclerosi coronarica ostruttiva e la quantificazione del flusso ematico miocardico dopo stress farmacologico, così da aumentare il corretto riconoscimento di quest'entità clinica che sino a ora si ritiene largamente sotto diagnosticata.

Parole chiave: MINOCA; INOCA; Tomografia computerizzata; Arterie coronarie; Perfusione miocardica.

Coronary computed tomography angiography (CCTA), thanks to an incomparable non-invasive coronary anatomy description, is nowadays one of the main non-invasive diagnostic tools in the clinical management of patients with suspected coronary artery disease (CAD). If the international guidelines agree on the leading role played by CCTA in the diagnostic workflow in the clinical context just mentioned, in areas such as MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries) and INOCA (Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries) the role of this technique is not yet sufficiently appreciated in daily clinical activity. The precise coronary atherosclerotic plaque characterization allows to identify the non-obstructive disease potentially responsible for acute coronary syndromes. Furthermore, the possibility of evaluating in detail not only the atherosclerotic pathology, but also the anatomical relationship with the surrounding structures, allows CCTA to play a key role in the description of the anatomical variants of origin and course of coronary arteries, and in the identification of intramyocardial bridges, both potential features with a precise pathophysiological role in the occurrence of myocardial infarctions in the absence of obstructive coronary atherosclerosis. Furthermore, in the last decade evidence has multiplied around two different ways of evaluating the hemodynamic relevance of CT-detected coronary atherosclerosis, namely the evaluation of the fractional flow reserve by

CT (FFR-CT) and the assessment of stress myocardial perfusion by computed tomography (Stress-CTP). With these tools it's possible to provide an integrated morphological and functional evaluation using a single diagnostic technique, thus making CT the only non-invasive diagnostic method capable of a combined assessment. In the context of stable ischemic heart disease, these two functional approaches have already found wide validation, with multiple studies of diagnostic accuracy. While evidence about prognostic role of FFR-CT is already available, randomized multicentre studies focused on prognostic role and cost-effectiveness of Stress-CTP are expected in the coming years. Furthermore, dynamic Stress-CTP is of particular interest in the clinical context of patients with suspected microcirculatory disease, since with a single diagnostic technique it is possible to obtain the exclusion of obstructive coronary atherosclerosis and the quantification of the myocardial blood flow after pharmacological stress, so as to increase the correct recognition of this clinical entity which until now is considered largely underdiagnosed.

Key words: *MINOCA; INOCA; Computed tomography; Coronary arteries; Myocardial perfusion.*

ATEROSCLEROSI E TC CORONARICA

L'aterosclerosi rappresenta un processo degenerativo a carico della parete vascolare, costituito da diverse fasi (iniziale ispessimento adattativo intimale caratterizzato da accumulo di cellule muscolari lisce all'interno dell'intima; xantoma, caratterizzato da accumulo di macrofagi e cellule schiumose all'interno dell'intima; sviluppo di nucleo necrotico, e presenza di tessuto circostante, a concentrazione calcifica variabile, e quindi a evolutività biologica e clinica variabile), e che a seconda del distretto vascolare coinvolto può dare luogo a eventi clinici di diversa entità [1].

L'aterosclerosi coronarica rappresenta uno dei maggiori processi patologici, in termini di morbilità e mortalità, coinvolgenti i soggetti adulti, ed è per questo che la sua identificazione precoce non è rilevante soltanto per motivi diagnostici, ma soprattutto per le notevoli implicazioni prognostiche a essa associata [2].

Nell'ultimo decennio una specifica tecnica diagnostica non invasiva, l'angiografia coronarica mediante tomografia computerizzata, spesso denominata TC coronarica, è stata validata come imaging anatomico non invasivo, alla luce della sua estrema accuratezza nel descrivere la presenza, l'estensione e la tipologia dell'aterosclerosi coronarica [3].

I rapidi sviluppi tecnologici degli scanner e le recenti evidenze scientifiche che hanno mostrato come sia possibile fornire dettagli sull'anatomia coronarica, sulla morfologia di placca, e sulla eventuale rilevanza emodinamica delle stenosi coronariche mediante un singolo esame, hanno reso questa metodica un test cardine nella gestione clinica dei pazienti con sospetta o nota cardiopatia ischemica (CAD) [4].

Oltre al ruolo diagnostico, è emerso in questi ultimi anni come alla TC coronarica vada riconosciuto anche un notevole ruolo di stratificazione prognostica. Tra le varie evidenze presenti in letteratura su questo tema, basti pensare all'esperienza dello studio SCOT-HEART: questo trial nel 2018 ha inequivocabilmente dimostrato che i soggetti con dolore toracico che ricevono la TC coronarica come primo test diagnostico presentano a 5 anni un minor numero di eventi clinici, grazie al pronto riscontro di aterosclerosi ostruttiva, ma soprattutto grazie al più esteso, precoce e intenso uso di terapia medica (statine su tutto) nel contesto di aterosclerosi non ostruttiva [5].

Per questa ragione, le recenti linee guida internazionali, tra le quali quelle della Società Europea di Cardiologia inerenti le sindromi coronariche croniche, suggeriscono, tra i vari test diagnostici a disposizione (come ecocardiogramma da sforzo, risonanza magnetica cardiaca da stress, tomoscintigrafia miocardica da stress, tomografia a emissione di positroni da stress), l'esecuzione della TC coronarica soprattutto nei soggetti con un rischio pre-test di coronaropatia di grado basso o intermedio [6].

RILEVANZA EMODINAMICA DELLA TC

Mediante la tomografia computerizzata non solo è possibile descrivere in modo dettagliato l'anatomia coronarica, ma grazie al progresso tecnologico degli scanner e allo sviluppo di software dedicati è

possibile ottenere informazioni circa la rilevanza emodinamica delle stenosi coronariche.

Nello specifico, le principali tecniche che permettono l'analisi funzionale sono la riserva di flusso frazionale mediante tomografia computerizzata (FFR-CT) e lo studio della perfusione miocardica da stress mediante tomografia computerizzata (Stress-CTP)[7].

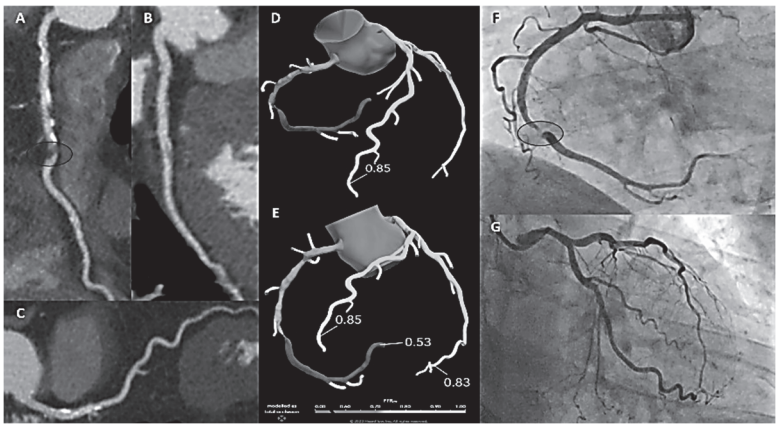
L'analisi **FFR-CT** è stata sviluppata per consentire l'acquisizione di dati funzionali simili a quelli ottenuti durante angiografia coronarica invasiva dopo somministrazione di adenosina, e tale analisi fornisce il calcolo non invasivo dei valori di FFR per tutte le principali arterie coronarie epicardiche sfruttando il dataset di dati anatomici della TC coronarica. Più nel dettaglio, l'analisi della FFR-CT prevede la costruzione di un modello tridimensionale dell'albero coronarico del paziente a partire dal dataset delle immagini acquisite, e quindi da esso viene derivato attraverso un complesso algoritmo il comportamento del circolo coronarico in condizioni di massima iperemia. Tale algoritmo si basa fondamentalmente su tre principi: 1) il flusso coronarico a riposo è direttamente proporzionale alla massa miocardica, quantificata a partire dal volume miocardico estrapolabile dai dati acquisiti durante l'esecuzione della TC coronarica; 2) le resistenze del microcircolo sono inversamente proporzionali al calibro del lume dei vasi del circolo coronarico più periferico visibile alla TC coronarica stessa; 3) la risposta all'adenosina del microcircolo coronarico è sostanzialmente predicibile[8].

È importante sottolineare che l'analisi FFR-CT non richiede ulteriore acquisizione di dati rispetto alla TC coronarica, non richiede la somministrazione di un vero stress farmacologico, e l'elaborazione avviene in tempi rapidi (l'analisi più estensivamente validata attualmente è fornita da una azienda americana, HeartFlow, in grado di fornire l'analisi FFR-CT in massimo 3 ore)[9].

Non solo l'analisi FFR-CT è stata validata nei confronti del calcolo di FFR invasivo in diversi studi multicentrici, che hanno applicato cutoff simili per il significato della lesione (< 0.80 per entrambe le modalità) ottenendo buoni dati di accuratezza[10], ma negli studi PLATFORM e ADVANCE ne è stata testata l'applicazione nella gestione clinica dei pazienti con sospetta CAD, ottenendo ottimi risultati in termini di sicurezza e costo-efficacia[11, 12] (**Figura 1**).

Figura 1

Uomo di 60 anni, pregresso fumatore, dislipidemico e con familiarità per cardiopatia ischemica, con recente insorgenza di toracoalgia da sforzo. I riquadri A, B e C documentano aterosclerosi significativa al tratto medio di arteria coronaria destra (A, ovale), aterosclerosi di grado moderato di arteria circonflessa (B) e aterosclerosi non significativa di arteria discendente anteriore (C). I riquadri D ed E mostrano che la stenosi di arteria coronaria destra media determina una patologica riduzione dei valori di FFR-CT, mentre l'aterosclerosi dei restanti vasi non è emodinamicamente significativa. I riquadri F e G confermano la presenza di stenosi critica a livello di arteria coronaria destra media (F, ovale) e patologia non significativa delle restanti arterie coronarie (G).



L'esecuzione della **Stress-CTP** prevede di focalizzare l'attenzione sul flusso ematico dal compartimento vascolare al tessuto miocardico. Nello specifico, dal punto di vista tecnico, la valutazione della Stress-CTP richiede innanzitutto la somministrazione di mezzo di contrasto, analizzandone il suo passaggio dal compartimento vascolare a quello miocardico: il mezzo di contrasto iodato attenua i raggi X proporzionalmente alla concentrazione di iodio, e di conseguenza aree a densità ridotta nel miocardio rappresentano regioni caratterizzate da una minor perfusione. La valutazione della presenza di ischemia miocardica da stress viene eseguita dopo la somministrazione di agenti farmacologici che inducono iperemia, quali ad esempio adenosina o regadenoson, e tale analisi può eventualmente precedere o seguire l'acquisizione del dataset a riposo (fase nella quale viene fatta contemporaneamente valutazione del circolo coronarico e della perfusione miocardica a riposo) [13].

Le immagini CTP da stress possono essere acquisite tramite protocolli di tipo statico o dinamico. Nel protocollo statico viene acquisito un unico dataset attraverso l'intero volume cardiaco durante il passaggio del mezzo di contrasto. Una volta acquisite le immagini, la valutazione viene eseguita analizzando le proiezioni cardiache standard (assi lunghi in 2, 3 e 4 camere, e asse corto) e confrontando l'attenuazione delle regioni miocardiche sospette di ischemia con la densità di un'area del miocardio remoto. Dal confronto con l'analisi di perfusione miocardica a riposo, è possibile differenziare tra ischemia miocardica o esito infartuale.

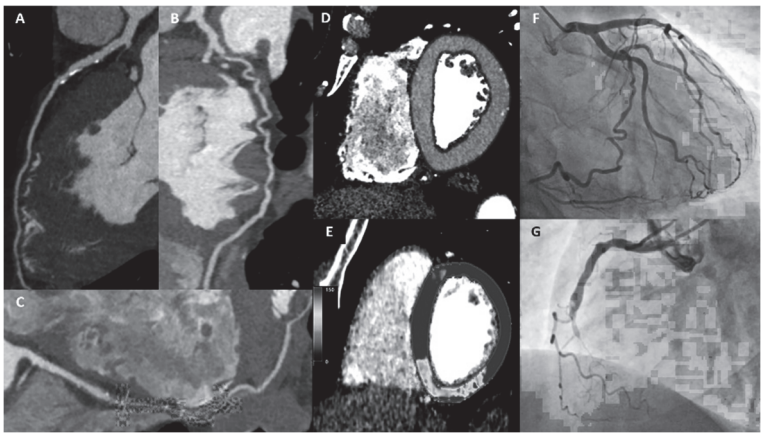
L'analisi della perfusione miocardica da stress mediante protocollo di tipo statico presenta lo svantaggio di essere puramente qualitativa, ma ha il vantaggio di presentare un'elevata accuratezza diagnostica nell'identificare ischemia inducibile, con una contenuta esposizione a radiazioni ionizzanti [14].

Al contrario, il protocollo dinamico è caratterizzato dall'acquisizione di più dataset, seguendo la cinetica del mezzo di contrasto nelle camere cardiache, derivando così delle curve tempo-attenuazione (TAC). Dalle curve TAC, e mediante l'applicazione di vari modelli di deconvoluzione grazie ai quali viene approssimato il modello compartimentale di perfusione miocardica, è possibile ottenere un valore di flusso ematico miocardico (in inglese *myocardial blood flow*, MBF) per ciascun segmento miocardico, solitamente espresso come mL/100 g/min [15].

Essendo caratterizzata da un campionamento miocardico multiplo durante la somministrazione di mezzo di contrasto, la Stress-CTP di tipo dinamico è caratterizzata da un'esposizione a radiazioni ionizzanti più elevata rispetto all'approccio di tipo statico, variabile a seconda del tipo di scanner utilizzato; tuttavia, il vantaggio più interessante dell'approccio dinamico è la sua natura quantitativa, che rende l'analisi meno operatore-dipendente, che consente un miglior riconoscimento della malattia coronarica ostruttiva multivasale e l'eventuale riconoscimento della presenza di disfunzione del microcircolo (**Figura 2**).

Figura 2

Uomo di 60 anni, noto per ipertensione, dislipidemia e familiarità per cardiopatia ischemica, con recente insorgenza di dispnea da sforzo. I riquadri A, B e C documentano aterosclerosi non significativa di arteria discendente anteriore (A), arteria circonflessa esente da stenosi di rilievo e con notevole circolo collaterale (B) e occlusione del tratto medio dell'arteria coronaria destra, caratterizzata da opacizzazione distale, compatibile con ricanalizzazione da circolo eterocoronarico (C; linea tratteggiata lungo il tratto di vaso occluso). Il riquadro D mostra l'analisi della perfusione miocardica a riposo, che esclude pregresso infarto miocardico. Il riquadro E mostra analisi della perfusione miocardica con protocollo dinamico, che documenta riduzione dei valori di flusso ematico miocardico a livello inferosettale e inferiore medio-basale. I riquadri F e G confermano l'assenza di stenosi di rilievo a livello dell'arteria coronaria sinistra (F), la presenza di circolo collaterale dall'arteria circonflessa verso l'arteria coronaria destra (F) e occlusione dell'arteria coronaria destra al tratto medio (G).



TC CORONARICA E MINOCA

L'ultimo aggiornamento delle linee guida europee sull'infarto miocardico senza sopralivellamento del tratto ST, pubblicato nel 2020, ha il merito di riservare un intero paragrafo al contesto clinico del MINOCA, ovvero alla diagnosi clinica di infarto miocardico nel quale non è possibile identificare la presenza di una lesione ostruttiva *culprit* a livello del circolo coronarico epicardico [16].

Questo documento sottolinea nuovamente quali siano i criteri diagnostici essenziali per poter giungere alla diagnosi di MINOCA (ovvero: diagnosi di infarto miocardico alla luce di alterazione della troponina cardiaca con almeno un valore superiore al limite di riferimento superiore del 99° percentile accompagnata da quadro clinico, ECG o test di diagnostica per immagini compatibile con nuova perdita di miocardio vitale e/o nuova anomalia della cinesi segmentaria coerente con una possibile causa ischemica, assenza ad esame angiografico di aterosclerosi coronarica epicardica ostruttiva, ed esclusione di diagnosi specifiche alternative, tra le quali ad esempio sepsi, embolia polmonare, miocardite, sindrome di *tako-tsubo*) e propone un algoritmo diagnostico 'a semaforo', grazie al quale, al termine del percorso di accertamenti strumentali invasivi e non, è possibile arrivare alla diagnosi finale nella maggior parte dei casi.

È importante sottolineare come la corretta gestione clinica di questi pazienti veda un ampio utilizzo di tecniche di imaging non invasivo; in particolare, la risonanza magnetica cardiaca, grazie alla superiore accuratezza nella descrizione morfologica e funzionale di entrambi i ventricoli rispetto alla tecnica ecografica, ma soprattutto grazie alla impareggiabile possibilità di descrivere tipo ed entità di danno miocardico tramite una precisa caratterizzazione tissutale, gioca un ruolo insostituibile nel workflow diagnostico di questa specifica entità clinica [17].

Tuttavia, anche la TC coronarica andrebbe tenuta in considerazione come test diagnostico in questo specifico setting clinico, in quanto la dettagliata de-

scrizione dell'anatomia coronarica risulta di grande aiuto nel corretto inquadramento diagnostico dei pazienti con presentazione clinica di MINOCA.

MORFOLOGIA DELLA PLACCA ATEROSCLEROTICA

La TC coronarica consente di descrivere con approccio non invasivo la coronaropatia in modo molto dettagliato. In particolare, questa tecnica di imaging fornisce importanti informazioni sulla composizione dell'aterosclerosi coronarica; è infatti possibile distinguere aterosclerosi prevalentemente calcifica (caratterizzata da una relativa 'stabilità' clinica), aterosclerosi caratterizzata da una composizione mista, ovvero sia da materiale calcifico che da componente non calcifica, e patologia aterosclerotica prevalentemente non calcifica. Quest'ultima si può presentare con diverse morfologie, alcune delle quali si sono dimostrate a rischio maggiore di sindrome coronarica acuta [18]. Nello specifico, si riconosce la patologia a rimodellamento positivo (incremento del diametro vasale in corrispondenza della patologia aterosclerotica in confronto a un segmento di vaso esente da aterosclerosi) [19], la presenza di '*spotty calcifications*'(definite come piccole calcificazioni della lunghezza di meno di 3-4 mm che si estendono, all'analisi in sezione del vaso, per un angolo inferiore ai 90°) [20] e la placca aterosclerotica caratterizzata dal cosiddetto '*napkin-ring sign*' (presenza di un'area a bassa attenuazione nella regione centrale della placca in prossimità del lume vasale, circondata da una sottile porzione ad attenuazione più elevata) [21].

La possibilità di descrivere queste specifiche morfologie di placca aterosclerotica non soddisfa un mero scopo descrittivo, ma presenta chiare implicazioni, sia di tipo diagnostico che prognostico. Lo studio PACIFIC ha chiaramente dimostrato come il 30% dei pazienti con placche aterosclerotiche determinanti stenosi superiori al 70% del lume vasale siano caratterizzate da valori di FFR invasivo maggiore di 0.80, quindi dall'assenza di ischemia inducibile [22], ma d'altro canto ha mostrato come la presenza di placche caratterizzate da aspetto ad 'alto rischio' (come ad esempio in caso di rimodellamento positivo o presenza di *spotty calcification*) sia associata alla presenza di valori patologici di FFR misurati in modo invasivo [23].

Per quanto riguarda l'implicazione prognostica della morfologia di placca, lo studio ICONIC, un'analisi caso-controllo di pazienti appartenenti al registro osservazionale multicentrico CONFIRM, ha mostrato che i pazienti con sindromi coronariche acute di tale registro erano caratterizzati sia da aterosclerosi non ostruttiva in più del 60% di casi, che da una aterosclerosi caratterizzata da maggior estensione di placca e componente non calcifica [24]. In un dataset diverso di pazienti, proveniente dallo studio SCOT-HEART, un'analisi post hoc in un follow-up di circa 5 anni di una popolazione di poco medo di 1800 pazienti ha mostrato come la presenza di aterosclerosi con caratteristiche ad alto rischio (come ad esempio rimodellamento positivo e bassa attenuazione di placca) determini un rischio di morte cardiaca per cause coronariche o di infarto del miocardio non fatale di 3 volte superiore rispetto ai soggetti con aterosclerosi senza suddette caratteristiche morfologiche [25].

ANOMALIE DI ORIGINE E DECORSO DELLE ARTERIE CORONARIE

La presenza di anomalie di origine e decorso delle arterie coronarie è stata storicamente ritenuta un reperto di limitato impatto nella popolazione generale (prevalenza di circa 1-2%), in quanto legato soprattutto a dimostrazione angiografica o autoptica [26]. Tuttavia, il diffuso ricorso alla TC coronarica ha consentito di modificare questa convinzione, mostrando come, a seconda delle serie consultate, la reale prevalenza di tali anomalie si attesti sicuramente sopra l'8% della popolazione generale [27].

Per quanto riguarda l'anomala origine, possiamo differenziare tra anomala origine dell'arteria coronaria destra dal tronco polmonare (incidenza stimata di circa lo 0.002%, solitamente con decorrenza asintomatica sino all'età adulta) [28], anomala origine

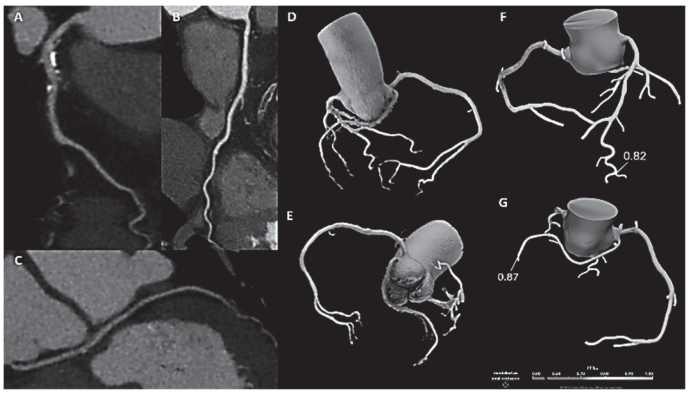
dell'arteria coronaria sinistra dal tronco polmonare (anomalia più comune rispetto all'origine dell'arteria coronaria destra dal tronco polmonare, tuttavia l'80% dei soggetti affetti da tale anomalia muore entro i primi 4 mesi di vita, in quanto la sopravvivenza è strettamente relata alla capacità di sviluppo di circoli collaterali) [29] e anomala origine aortica di una arteria coronarica dal seno di Valsalva opposto. Quest'ultima evenienza, a seconda delle casistiche analizzate e delle metodiche utilizzate per tale diagnosi (angiografia invasiva, TC coronarica, ecocardiografia o angiografia mediante risonanza magnetica), presenta una prevalenza tra lo 0.5 e lo 0.8%, anche se l'impressione generale è che l'utilizzo sempre più esteso della TC coronarica porterà a rivedere al rialzo queste stime [30].

La TC coronarica, grazie all'elevata risoluzione spaziale (nell'ordine di 0.3-0.5 mm), alla risoluzione temporale variabile tra 25 e 175 msec e alla possibilità di visualizzare le strutture anatomiche circostanti, risulta essere la metodica di prima scelta per l'analisi dettagliata dell'esatta anatomia vascolare dei pazienti che presentano queste anomalie coronariche. Inoltre, la TC coronarica consente l'accurata descrizione di reperti anatomici quali il tipo di ostio coronarico (separato o in comune rispetto alla coronaria originante dallo stesso seno di Valsalva), la morfologia prossimale del vaso (aspetto circolare, ovale o estremamente compresso della sezione del vaso), l'estensione del tratto di vaso caratterizzato da lume compresso, l'eventuale decorso intramurale aortico del primo tratto di vaso, oppure l'angolatura che il vaso presenta all'origine in confronto al vaso aortico (considerato acuto, e quindi potenzialmente sfavorevole, se inferiore a 45°). Tali reperti, che allo stato attuale è possibile descrivere in modo preciso ed esauriente solo mediante la TC coronarica, risultano connessi con la rilevanza clinica, sia in termini di ischemia inducibile, sia di eventi cardiovascolari acuti [31].

L'eventualità che le anomalie di origine e decorso delle arterie coronarie possano essere responsabili di infarti miocardici senza aterosclerosi ostruttiva va sempre tenuta in considerazione. Anche in contesti anatomici storicamente considerati 'benigni', come ad esempio quello nel quale l'arteria circonflessa presenta un'origine dal seno coronarico destro e un decorso retro-aortico, l'anomalia coronarica può risultare l'unico reperto riscontrato in pazienti con evidenza di infarto miocardico nel territorio di distribuzione dell'arteria stessa [32] (**Figura 3**).

Figura 3

Donna di 75 anni, nota per pregresso tabagismo, ipertensione arteriosa e dislipidemia, e recente comparsa di toracoalgia atipica e dispnea da sforzo. I riquadri A, B e C documentano assenza di aterosclerosi di grado significativo a livello di arteria discendente anteriore (A), arteria coronaria destra (B) e arteria circonflessa (C). I riquadri D ed E evidenziano, mediante ricostruzioni 3D, la presenza di origine anomala dell'arteria circonflessa dal seno coronarico destro e il suo decorso retro-aortico. I riquadri F e G mostrano analisi FFR-CT che esclude rilevanza emodinamica dell'aterosclerosi a livello di arteria discendente anteriore (F) e dell'anomalia di origine e decorso dell'arteria circonflessa (G).



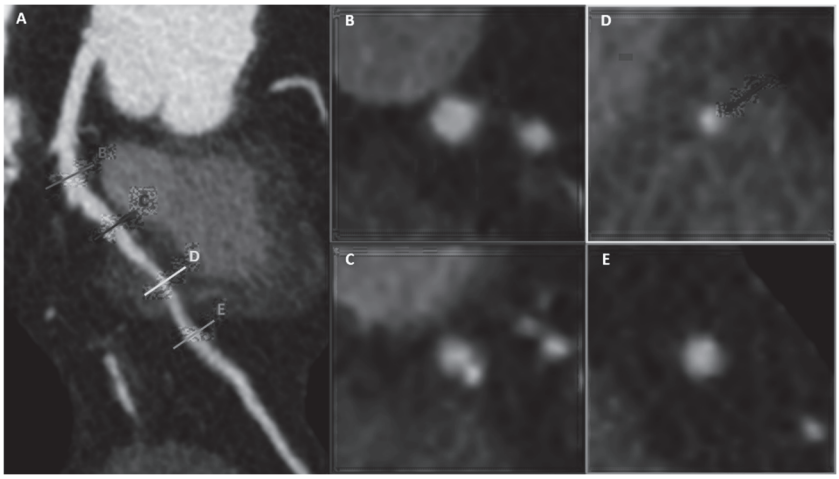
DECORSO INTRAMIOCARDICO

Il decorso intramiocardico delle arterie coronarie, ovvero la tunnellizzazione (parziale o completa, superficiale o profonda, breve o estesa) di un tratto di vaso coronarico a opera di una porzione di fibre muscolari miocardiche, ha una prevalenza stimata di circa un adulto su tre, e in più dell'80% dei casi è a carico dei tratti prossimale o medio dell'arteria discendente anteriore [33]. A queste stime ha contribuito notevolmente la diffusione della TAC coronarica; tale metodica, infatti, grazie alle elevate risoluzioni spaziale e temporale, e grazie alla capacità di analizzare le relazioni spaziali tra i vasi coronarici e i tessuti circostanti, risulta essere di prima scelta nell'individuazione e descrizione di questa anomalia coronarica [34].

Per molto tempo si è ritenuto il decorso intramiocardico un reperto anatomico di scarsa rilevanza clinica, e in realtà nella maggior parte dei casi può esser davvero ritenuto tale. Tuttavia, numerose evidenze da casi clinici e report di casi seriati hanno documentato l'associazione tra decorso intramiocardico e sintomi anginosi o l'occorrenza di eventi clinici. Questi pazienti, infatti, possono presentarsi all'attenzione dei medici per angina stabile o instabile, angina vasospastica o sindrome coronarica acuta [35]. Il decorso intramiocardico può indurre uno spasmo coronarico, agevolare lo sviluppo di una dissezione coronarica, accelerare lo sviluppo di aterosclerosi (solitamente a livello immediatamente prossimale al decorso intramiocardico stesso), o favorire eventi trombotici responsabili di sindromi coronariche acute anche in assenza di stenosi ostruttive 'fisse' [36]. Per tale motivo, se la coronarografia invasiva eseguita nell'iter diagnostico iniziale dei pazienti con MINOCA non esclude inequivocabilmente il decorso intramiocardico, la TC coronarica risulta estremamente utile nel rispondere a questo specifico quesito diagnostico (**Figura 4**).

Figura 4

Uomo di 75 anni, noto per diabete mellito e dislipidemia, con indicazione a esecuzione di TC coronarica come accertamento preoperatorio per chirurgica urologica maggiore. Nel riquadro A è rappresentata l'arteria discendente anteriore, caratterizzata sia da aterosclerosi che da decorso intramiocardico. In particolare, il riquadro B mostra una sezione del tratto prossimale dell'arteria, esente da aterosclerosi di rilievo. Il riquadro C mostra la presenza di aterosclerosi coronarica al tratto prossimale determinante stenosi di circa il 50%. Il riquadro D mostra decorso intramiocardico profondo (5 mm, rappresentato da freccia a doppia punta), caratterizzato da ulteriore riduzione di calibro del vaso. Il riquadro E mostra tratto medio del vaso a valle del decorso intramiocardico, esente da stenosi di rilievo.



TC CORONARICA E INOCA

È ormai ampiamente riconosciuto come esista una notevole percentuale di pazienti (secondo alcune stime sino al 60%) caratterizzati da sintomi anginosi o simil-anginosi e/o evidenza strumentale di ischemia inducibile, ma che tuttavia non presentano aterosclerosi coronarica ostruttiva [37].

Esclusi i pazienti nei quali l'interpretazione della sintomatologia non sia corretta, tale popolazione di pazienti rientra nel contesto clinico denominato INOCA (ovvero, *Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*) [38].

Questo specifico gruppo di soggetti sintomatici per angina e con dimostrazione di ischemia inducibile ha catturato l'attenzione di diversi gruppi di ricercatori negli ultimi anni, e ciò ha permesso di evidenziare che, oltre che dall'aterosclerosi ostruttiva epicardica, la cardiopatia ischemica sia sostenuta anche dalla disfunzione coronarica microvascolare e dal vasospasmo coronarico epicardico [39].

Uno step diagnostico imprescindibile per poter arrivare alla diagnosi di INOCA è rappresentato dalla conoscenza dell'anatomia coronarica. Alla luce di quanto sin qui detto, risulta quindi evidente come la dettagliata caratterizzazione anatomica permessa dall'esecuzione della TC coronarica possa esser ritenuta cruciale per un corretto inquadramento del paziente.

Un documento scientifico davvero interessante e completo sul contesto clinico dell'INOCA è stato pubblicato nel 2020 su *European Heart Journal* da un gruppo di esperti cardiologi clinici ed interventisti appartenenti all'*European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI) [38]. All'interno di questo documento viene in primo luogo posta chiarezza circa i criteri diagnostici di certezza dell'angina microvascolare, ovvero la contemporanea presenza di sintomi caratteristici (angina e/o dispnea, solitamente da sforzo), l'assenza di aterosclerosi epicardica ostruttiva (intesa come aterosclerosi determinante stenosi anatomicamente non ostruttive, o comunque non determinante valori patologici di FFR), l'evidenza oggettiva di ischemia inducibile, e infine l'evidenza di alterata funzione del microcircolo coronarico.

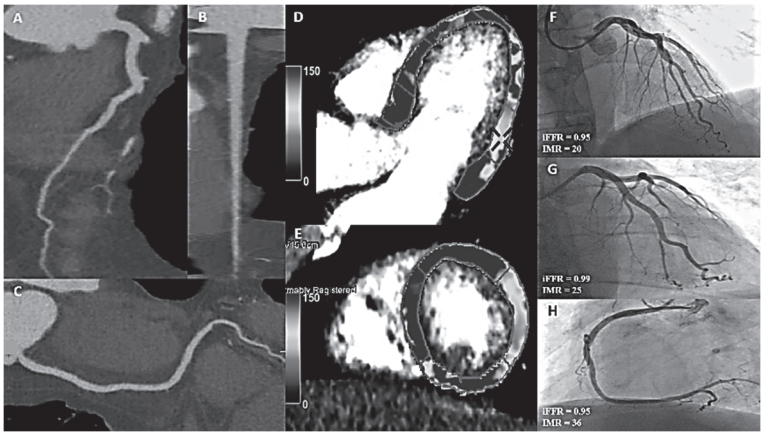
Da quanto appena sottolineato in merito ai criteri diagnostici della disfunzione del microcircolo, appare evidente come la sola TC coronarica non sia sufficiente nel concludere l'iter diagnostico nei pazienti con sintomi sospetti e assenza di aterosclerosi epicardica ostruttiva. Già nelle linee guida europee del 2019 sulla gestione delle sindromi coronariche croniche, viene sottolineato come la valutazione anatomica non invasiva debba essere accompagnata da una valutazione funzionale non invasiva nei casi nei quali questa informazione venga ritenuta necessaria, come ad esempio in pazienti con sintomi sospetti e aterosclerosi diffusa ma non significativa [6].

A ogni modo, sappiamo che oggi è possibile integrare la valutazione anatomica della TC coronarica mediante l'applicazione di due tool per la valutazione funzionale invasiva sempre ricorrendo alla stessa metodica, ovvero FFR-CT e Stress-CTP. Se la prima applicazione è utile nell'escludere la rilevanza emodinamica dell'aterosclerosi epicardica, il secondo approccio consente di focalizzare l'attenzione direttamente sulla risposta del miocardio allo stressor farmacologico, ottenendo perciò informazioni sia dall'ambito epicardico che da quello microvascolare. Nello specifico, particolare interesse nell'ambito degli INOCA è suscitato dall'approccio quantitativo della Stress-CTP di tipo dinamico, in quanto una ipotetica esecuzione dell'acquisizione sia in condizioni di riposo che dopo stress farmacologico consente una accurata misura della riserva di flusso coronarico [38].

Attualmente in letteratura sono a disposizione studi di accuratezza diagnostica della Stress-CTP dinamica solo nel contesto clinico della coronaropatia epicardica; tuttavia, ci si attende che i risultati di studi quali ADVANTAGE II Study [40] e MPBIMR Trial [41] chiariranno in modo inequivocabile come l'approccio combinato anatomico e funzionale quantitativo mediante tomografia computerizzata risulti di notevole interesse clinico nei pazienti con sospetto INOCA (**Figura 5**).

Figura 5

Uomo di 62 anni, noto per toracoalgia da sforzo e plurimi test da sforzo al cicloergometro positivi per ischemia. I riquadri A, B e C documentano assenza di aterosclerosi di rilievo a livello di arteria discendente anteriore (A), arteria circonflessa (B) e arteria coronaria destra (C). I riquadri D ed E evidenziano riduzione dei valori di flusso ematico miocardico a livello inferolaterale medio-apicale. I riquadri F e G mostrano valutazione funzionale invasiva epicardica e microvascolare nella norma per arteria discendente anteriore (F) e arteria circonflessa (G), mentre sono presenti valori patologici di resistenza del microcircolo a carico di arteria coronaria destra (riquadro H; indice di resistenze microvascolari - IMR = 36; valori normali < 25).



LIMITI ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE

Se da un lato le evidenze scientifiche di questi ultimi anni hanno mostrato sia le enormi potenzialità diagnostiche della tomografia computerizzata che il suo importante ruolo prognostico, l'applicazione della TC coronarica nella realtà clinica quotidiana, soprattutto al di fuori dei più rilevanti ambiti ospedalieri e universitari, rimane ancora largamente insufficiente. Tale scenario è dovuto a svariati fattori: presenza in alcune aree di scanner TC di vecchia generazione (il requisito oggi considerato minimo per eseguire TC coronariche è l'utilizzo di scanner a 64 strati); allocazione non sufficiente di slot dedicati all'esecuzione di questi esami da parte delle amministrazioni sanitarie; expertise, sia radiologica che cardiologica, nell'acquisizione e interpretazione di questi test ancora limitata a pochi centri, in particolare per analisi quali FFR-CT e Stress-CTP.

C'è da registrare, tuttavia, ottimismo per il futuro: la disponibilità di scanner adeguati sta aumentando; la richiesta da parte dei clinici di valutazioni TC sta spingendo a una iniziale riorganizzazione delle liste di esami a favore di un incremento degli slot dedicati a TC coronariche; sempre più specialisti stanno affinando le proprie competenze in questo ambito specifico, e le Scuole di Specialità di Radiodiagnostica e di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare hanno previsto lezioni e percorsi formativi specifici così da preparare adeguatamente i futuri Specialisti alle crescenti richieste cliniche.

BIBLIOGRAFIA

1. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res 2014; 114: 1852-1866.
2. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. J Am Coll Cardiol 2022; 80: 2361-2371.
3. Baessato F, Guglielmo M, Muscogiuri G, et al. The Incremental Role of Coronary Computed Tomography in Chronic Coronary Syndromes. J Clin Med 2020; 9(12): 3925.
4. Baggiano A, Italiano G, Guglielmo M, et al. Changing Paradigms in the Diagnosis of Ischemic Heart Disease by Multimodality Imaging. J Clin Med 2022; 11(3): 477.

5. SCOT-HEART Investigators; Newby DE, Adamson PD, Berry C, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. N Engl J Med 2018; 379: 924-933.
6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020; 41: 407-477.
7. Pontone G, Andreini D, Baggiano A, et al. Functional relevance of coronary artery disease by cardiac magnetic resonance and cardiac computed tomography: myocardial perfusion and fractional flow reserve. Biomed Res Int 2015; 2015: 297696.
8. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 2233-2241.
9. Pontone G, Muscogiuri G, Andreini D, et al. The New Frontier of Cardiac Computed Tomography Angiography: Fractional Flow Reserve and Stress Myocardial Perfusion. *Cu*rr Treat Options Cardiovasc Med. 2016; 18: 74.
10. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). J Am Coll Cardiol 2014; 63: 1145-1155.
11. Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, et al. 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients with Suspected Coronary Disease: The PLATFORM Study. J Am Coll Cardiol 2016; 68: 435-445.
12. Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry. Eur Heart J. 2018; 39: 3701-3711.
13. Baggiano A, Fusini L, Del Torto A, et al. Sequential Strategy Including FFR(CT) Plus Stress-CTP Impacts on Management of Patients with Stable Chest Pain: The Stress-CTP RIPCORD Study. J Clin Med 2020; 9(7): 2147.
14. Pontone G, Baggiano A, Andreini D, et al. Stress Computed Tomography Perfusion Versus Fractional Flow Reserve CT Derived in Suspected Coronary Artery Disease: The PERFECTION Study. JACC Cardiovasc Imaging 2019; 12: 1487-1497.
15. Ho KT, Chua KC, Klotz E, Panknin C. Stress and rest dynamic myocardial perfusion imaging by evaluation of complete time-attenuation curves with dual-source CT. JACC Cardiovasc Imaging 2010; 3: 811-820.
16. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021; 42: 1289-1367.
17. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): The Past, Present, and Future Management. Circulation 2017; 135: 1490-1493.
18. Conte E, Annoni A, Pontone G, et al. Evaluation of coronary plaque characteristics with coronary computed tomography angiography in patients with non-obstructive coronary artery disease: a long-term follow-up study. Eur *H*eart J Cardiovasc Imaging 2017; 18: 1170-1178.
19. Schoenhagen P, Nissen SE, Tuzcu EM. Coronary arterial remodeling: from bench to bedside. Curr Atheroscler Rep. 2003; 5: 150-154.
20. van Velzen JE, de Graaf FR, de Graaf MA, et al. Comprehensive assessment of spotty calcifications on computed tomography angiography: comparison to plaque characteristics on intravascular ultrasound with radiofrequency backscatter analysis. J Nucl Cardiol 2011; 18: 893-903.
21. Maurovich-Horvat P, Schlett CL, Alkadhi H, et al. The napkin-ring sign indicates advanced atherosclerotic lesions in coronary CT angiography. JACC Cardiovasc Imaging 2012; 5: 1243-1252.
22. Driessen RS, Danad I, Stuijfzand WJ, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. J Am Coll Cardiol 2019; 73: 161-173.
23. Driessen RS, de Waard GA, Stuijfzand WJ, et al. Adverse Plaque Characteristics Relate More Strongly with Hyperemic Fractional Flow Reserve and Instantaneous Wave-Free Ratio Than With Resting Instantaneous Wave-Free Ratio. JACC Cardiovasc Imaging 2020; 13: 746-756.
24. Chang HJ, Lin FY, Lee SE, et al. Coronary Atherosclerotic Precursors of Acute Coronary Syndromes. J Am Coll Cardiol 2018; 71: 2511-2522.
25. Williams MC, Moss AJ, Dweck M, et al. Coronary Artery Plaque Characteristics Associated With Adverse Outcomes in the SCOT-HEART Study. J Am Coll Cardiol 2019; 73: 291-301.
26. Angelini P. Coronary artery anomalies-current clinical issues: definitions, classification, incidence, clinical relevance, and treatment guidelines. Tex Heart Inst J. 2002; 29: 271-278.
27. Gentile F, Castiglione V, De Caterina R. Coronary Artery Anomalies. Circulation 2021; 144: 983-996.
28. Gallagher NY, Fernandes V, Ebersberger U, Spears JR, Schoepf UJ. Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery with reversal of flow. J Am Coll Cardiol 2012; 60: e31.
29. Ercin E, Gamperli O, Kaufmann P, Eberli FR. Bland-White-Garland syndrome: extensive collaterals prevent ischaemia. Eur Heart J. 2007; 28: 1672.
30. Cheezum MK, Liberthson RR, Shah NR, et al. Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery from the Inappropriate Sinus of Valsalva. J Am Coll Cardiol. 2017; 69: 1592-1608.
31. Grani C, Buechel RR, Kaufmann PA, Kwong RY. Multimodality Imaging in Individuals with Anomalous Coronary Arteries. JACC Cardiovasc Imaging 2017; 10: 471-481.
32. Del Torto A, Baggiano A, Guglielmo M, Muscogiuri G, Pontone G. Anomalous origin of the left circumflex artery from the right coronary sinus with retro-aortic course: A potential malign variant. J Cardiovasc Comput Tomogr 2020; 14: e54-e55.
33. Tarantini G, Migliore F, Cademartiri F, Fraccaro C, Iliceto S. Left Anterior Descending Artery Myocardial Bridging: A Clinical Approach. J Am Coll Cardiol. 2016; 68: 2887-2899.
34. Sternheim D, Power DA, Samtani R, Kini A, Fuster V, Sharma S. Myocardial Bridging: Diagnosis, Functional Assessment, and Management: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021; 78: 2196-2212.
35. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. Circulation 2015; 131: 1054-1060.
36. Kikuchi S, Okada K, Hibi K, et al. Myocardial Infarction

Caused by Accelerated Plaque Formation Related to Myocardial Bridge in a Young Man. Can J Cardiol 2018; 34: 1687 e1613-1687 e1615.
37. Reeh J, Therming CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. Eur Heart J. 2019; 40: 1426-1435.
38. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur Heart J 2020; 41: 3504-3520.
39. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. N Engl J Med 2007; 356: 830-840.
40. Andreini D, Mushtaq S, Pontone G, et al. Rationale and design of advantage (additional diagnostic value of CT perfusion over coronary CT angiography in stented patients with suspected in-stent restenosis or coronary artery disease progression) prospective study. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2018; 12: 411-417.
41. Gao B, Zhu D, Xie J, et al. A clinical trial for computed tomography myocardial perfusion based non-invasive index of microcirculatory resistance (MPBIMR): rationale and trial design. Am J Transl Res 2022; 14: 5552-5562.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Andrea Baggiano
Responsabile U.O.S. Risonanza Magnetica Cardiaca
Dipartimento di Cardiologia Peri Operatoria e Imaging Cardiovascolare
Centro Cardiologico Monzino IRCCS
Via Carlo Parea, 4 – 20138 – Milano
Tel.: + 39 02 580 02139
E-mail: andrea.baggiano@cardiologicomonzino.it