

## STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO IN CARDIO-ONCOLOGIA

Giulia Massarelli

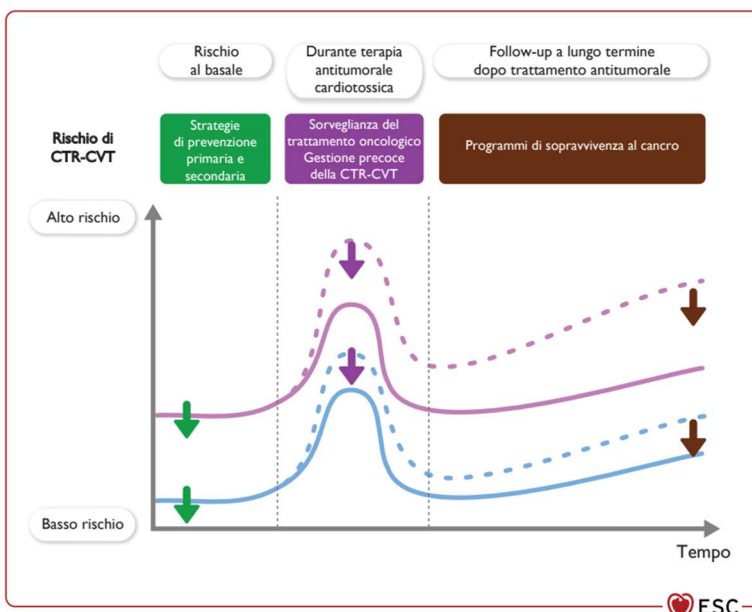
Spec. Cardiologia

AUSL Bologna

UOC Cardiologia Ospedale Bellaria, Bologna

Fin dalle prime evidenze di danno cardiaco da agenti chemioterapici, risalenti a cinquant'anni fa, sono notevolmente aumentate le conoscenze sui meccanismi alla base della proliferazione e dell'invasività delle cellule neoplastiche, e la ricerca scientifica ha prodotto negli ultimi decenni numerose nuove molecole con molti target terapeutici, che oggi consentono di curare o cronicizzare molte neoplasie. Da ciò è derivato un netto incremento della sopravvivenza per i pazienti affetti da neoplasie, che raggiungono un'età più avanzata e vedono aumentato il proprio rischio di ammalarsi di altre patologie o sviluppare complicanze legate ai trattamenti oncologici, tra cui emerge la cardiotoxicità.

Le società scientifiche hanno dato vita a commissioni dedicate alla cardio-oncologia, e nel 2022 la Società Europea di Cardiologia (ESC) ha pubblicato le prime linee guida su questa disciplina, con lo scopo di raccogliere le evidenze scientifiche attualmente disponibili e tentare di uniformare la pratica clinica secondo degli standard condivisi. Alla base della gestione dei pazienti con cardiotoxicità è stato individuato il ruolo chiave della stratificazione del rischio di tossicità cardiovascolare, che consente di collocare il singolo paziente all'interno di una categoria di probabilità di sviluppare una complicanza cardiocircolatoria legata al trattamento antitumorale (CTR-CVT, cancer therapy-related cardiovascular toxicity) e quindi di fornire il monitoraggio e le cure più appropriate.



La Heart Failure Association (HFA) e la International Cardio-Oncology Society (IC-OS) hanno elaborato uno score multiparametrico che consente di individuare il rischio di tossicità al basale, e che prevede la valutazione dei classici fattori di rischio cardiovascolare, parametri strumentali (ECG, ecocardiogramma,

L'algoritmo parte dal riconoscimento delle caratteristiche di ogni singolo individuo alla diagnosi di neoplasia, e consente di intercettare momento per momento a quale livello di possibile danno il paziente sia esposto, per personalizzare il follow up, sia clinico sia eventualmente strumentale, e ottimizzare la terapia farmacologica. Il primo approccio prevede il riconoscimento e la gestione di fattori di rischio e malattie cardiovascolari preesistenti, l'eventuale impiego di strategie di cardioprotezione, la sorveglianza durante il trattamento oncologico e la gestione precoce della tossicità, la rivalutazione annuale del rischio per minimizzare gli eventi avversi a lungo termine.

La Heart Failure Association (HFA) e la International Cardio-Oncology Society (IC-OS) hanno elaborato uno score multiparametrico che consente di individuare il rischio di tossicità al basale, e che prevede la valutazione dei classici fattori di rischio cardiovascolare, parametri strumentali (ECG, ecocardiogramma,

dosaggio dei biomarcatori), l'anamnesi oncologica e l'eventuale precedente esposizione a trattamenti oncologici; all'intersezione tra ognuno di questi fattori e il farmaco chemioterapico a cui il paziente è candidato per la neoplasia attuale viene assegnato un punteggio qualitativo, la somma di tutti i singoli punteggi determinerà il livello di rischio al baseline.

**Tabella 4.** Stratificazione del rischio di tossicità cardiovascolare al basale con il sistema Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society.

Fattori di rischio di tossicità CV al basale	Chemioterapia con antracicline	Terapie anti-HER2	Inibitori di VEGF	Inibitori di BCR-ABL	Terapie per la cura del mieloma multiplo	Inibitori di RAF e MEK
<b>Pregressa MCV</b>						
SC/cardiomiopatia/CTRCD	MA	MA	MA	A	MA	MA
VHD severa	A	A	-	-	-	A
IM o PCI o BPAC	A	A	MA	-	-	A
Angina stabile	A	A	MA	-	-	A
Arteriopatia vascolare	-	-	MA	MA	MA	-
Alterato indice pressorio caviglia-braccio	-	-	-	A	-	-
IP	-	-	-	A	-	-
Trombosi arteriosa da TKI	-	-	-	MA	-	-
Trombosi venosa (TVP/EP)	-	-	A	M2	MA	-
Aritmia <sup>a</sup>	-	M2	M2	M2	M2	M1
QTc $\geq$ 480 ms	-	-	A	A	-	-
450 $\leq$ QTc <480 ms (negli uomini); 460 $\leq$ QTc <480 ms (nelle donne)	-	-	M2	M2	-	-
Pregressa tossicità CV da PI	-	-	-	-	MA	-
Pregressa tossicità CV da IMD	-	-	-	-	A	-
<b>Imaging cardiaco</b>						
FEVS <50%	A	A	A	A	A	A
FEVS 50-54%	M2	M2	M2	-	M2	M2
Ipertrofia VS	-	-	-	-	M1	-
Amiloidosi cardiaca	-	-	-	-	MA	-
<b>Biomarker cardiaci</b>						
Elevati livelli di cTn al basale <sup>b</sup>	M1	M2	M1	-	M2	M2
Elevati livelli di PN al basale <sup>b</sup>	M1	M2	M1	-	A	M2
<b>Età e FRCV</b>						
Età $\geq$ 80 anni	A	A	-	-	-	M1
Età 65-79 anni	M2	M2	-	-	-	M1
Età $\geq$ 75 anni	-	-	A	A	A	M1
Età 65-74 anni	-	-	M1	M2	M1	M1
Età $\geq$ 60 anni	-	-	-	M1	-	-
Score di rischio di MCV a 10 anni >20%	-	-	-	A	-	-
Iperensione <sup>e</sup>	M1	M1	A	M2	M1	M2
Insufficienza renale cronica <sup>f</sup>	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Proteinuria	-	-	M1	-	-	-
DM <sup>g</sup>	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Iperlipidemia <sup>h</sup>	-	-	M1	M1	M1	-
Storia familiare di trombofilia	-	-	-	M1	M1	-
<b>Trattamento antitumorale attuale</b>						
Desametasone >160 mg/mese	-	-	-	-	M1	-
Antracicline prima della terapia mirata anti-HER2	-	M1 <sup>i</sup>	-	-	-	-

(continua)

rato con un totale di 2-4 punti (moderato 1 [M1] = 1 punto; moderato 2 [M2] = 2 punti); **alto rischio (A)** = fattori di rischio moderato con un totale di  $\geq$ 5 punti OPPURE qualsiasi fattore di alto rischio; **rischio molto alto (MA)** = qualsiasi fattore di rischio molto alto.

<sup>a</sup>Fibrillazione/flutter atriale, tachicardia/fibrillazione ventricolare.

<sup>b</sup>Innalzamento al di sopra dell'ULN rispetto al range laboratoristico locale di riferimento.

<sup>c</sup>PA sistolica >140 mmHg o PA diastolica >90 mmHg o in trattamento.

<sup>d</sup>eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

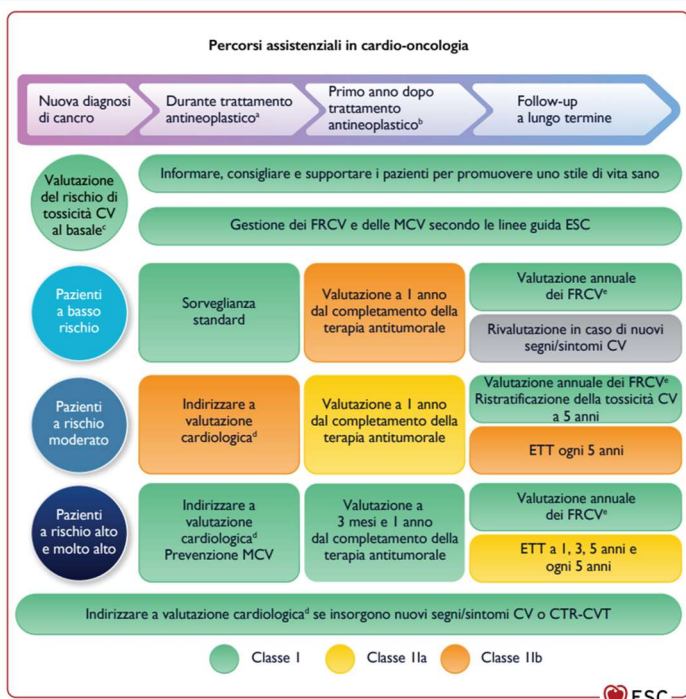
<sup>e</sup>HbA1c >7.0% o 53 mmol/mol o in trattamento.

<sup>f</sup>Cholesterolio legato alle lipoproteine non ad alta densità >3.8 mmol/l (>145 mg/dl) o in trattamento.

<sup>g</sup>Rischio alto in caso di concomitante chemioterapia con antracicline e trattamento con trastuzumab.

<sup>h</sup>Pregressa neoplasia (non protocollo di trattamento attuale).

Tutti i pazienti oncologici che sono candidati a terapie cardiotossiche devono essere valutati al baseline, possibilmente secondo le indicazioni HFA-ICOS per stabilire il rischio: la valutazione clinica e l'ECG sono raccomandati in tutti i pazienti, mentre l'uso di ecocardiografia, biomarcatori ed eventuali altri test di imaging è indicato in pazienti selezionati in base al rischio di tossicità e al tipo di trattamento oncologico. In caso di rischio moderato può essere prevista già al baseline una valutazione cardiologica, che invece è mandatoria nei pazienti a rischio alto e molto alto. Il risk assessment è raccomandato durante il primo anno dopo il termine della terapia (periodo nel quale è più probabile che si sviluppino complicanze legate al trattamento oncologico) per stabilire il follow up a lungo termine, non solo riguardo l'intervallo di tempo raccomandato tra una rivalutazione e l'altra ma anche con che modalità proseguire il monitoraggio.



**Valutazione clinica CV al basale, esame obiettivo ed ECG sono raccomandati in tutti i pazienti oncologici che devono ricevere terapie cardiotossiche<sup>a</sup>**

	Livello di rischio del paziente	ETT <sup>b</sup>	PN	cTn
Antracicline	●	●	●	●
Terapia mirata anti-HER2 <sup>c</sup>	●	●	●	●
Fluoropirimidine	●	Progressa MCV	●	●
VEGFi	●	●	●	●
TKI BCR-ABL di seconda e terza generazione <sup>d</sup>	●	Tutti i pazienti	●	●
Inibitori di BTK	●	●	●	●
PI <sup>e</sup>	●	●	●	●
Inibitori di RAF e MEK	●	●	●	●
ICI	●	Tutti gli altri pazienti	●	●
Osimertinib	●	Tutti i pazienti	●	●
CAR-T e TIL	●	Progressa MCV	●	●
RT con volume cardiaco irradiato	●	Tutti gli altri pazienti	●	●
HSCT	●	Progressa MCV	●	●

**Legend:** ● Rischio molto alto (dark blue), ● Rischio moderato (blue), ● Rischio basso (light blue), ● Altre condizioni (purple), ● Classe I (green), ● Classe IIa (yellow), ● Classe IIb (orange)

**ESC**

Pazienti che mostrino segni e/o sintomi di cardiotoxicità durante il trattamento dovranno essere rivalutati appena possibile, per intervenire con le terapie più appropriate e limitare l'interruzione della terapia oncologica. Le linee guida suddividono la CTR-CVT in asintomatica (che rappresenta le varianti subcliniche di tossicità, individuabili solo mediante il monitoraggio seriato, tra cui ad esempio la disfunzione ventricolare sinistra) e sintomatica, di cui si riconoscono più varianti a seconda del tipo di tossicità (scompenso cardiaco, aritmie, tossicità vascolare, miocardite).

Le forme di tossicità asintomatica rappresentano la vera sfida della cardio-oncologia e il riconoscimento precoce del danno cardiaco, anche in forma preclinica, deve essere l'obiettivo da perseguire, da parte non di un singolo professionista ma di un team multidisciplinare, in cui esista un linguaggio comune e un protocollo operativo sostenibile (anche in base alle risorse del territorio), per garantire al paziente il miglior trattamento

oncologico disponibile.