

Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze mediche e farmaceutiche

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia



**Università
di Genova**

Tesi di Laurea

Sicurezza ed efficacia delle antracicline
liposomiali non peghilate nel trattamento
dei linfomi

Relatore:

Chiar.mo Prof. I. Porto

Correlatore:

Prof. P. Spallarossa

Candidato:

Matteo Lemoli

Anno accademico 2019-2020

Sommario

Abstract.....	2
Introduzione.....	4
Introduzione alla cardio-oncologia.....	4
Cardiotossicità da antineoplastici.....	6
Antracicline e meccanismi di cardiotossicità.....	10
Prevenzione della cardiotossicità da antracicline.....	16
Le antracicline liposomiali e il loro utilizzo nei linfomi.....	18
Scopo dello studio.....	24
Pazienti e metodi.....	24
Risultati.....	28
Caratteristiche dei pazienti.....	28
Sicurezza.....	31
Efficacia.....	35
Discussione.....	37
Conclusione.....	38
Bibliografia.....	38
Ringraziamenti.....	45

Abstract

Introduzione: la cardio-oncologia è una branca della medicina che studia la prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari dei pazienti oncologici e ematologici. La cardio-oncologia utilizza le conoscenze sulla cardiotossicità delle diverse classi di

antineoplastici: disfunzione miocardica e scompenso cardiaco, malattia coronarica, aritmie, ipertensione. Le antracicline causano una disfunzione sistolica dose-dipendente; pertanto, si cerca di prevenire questo danno tramite strategie farmacologiche di cardioprotezione e con l'utilizzo di farmaci alternativi alle antracicline convenzionali. La doxorubicina liposomiale non peghilata (NPLD), cioè incapsulata in una vescicola lipidica, ne è un esempio. Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia antitumorale e la ridotta cardiotoxicità di questo farmaco quando paragonata al suo analogo convenzionale, motivo per cui viene scelta in caso di pazienti oncologici dall'elevato profilo di rischio cardiovascolare.

Scopo dello studio: questo studio retrospettivo, a singolo centro, verifica la sicurezza dal punto di vista cardiologico e l'efficacia antitumorale della NPLD come alternativa alla doxorubicina convenzionale nei pazienti con diagnosi di linfoma.

Materiali e metodi: Abbiamo studiato 84 pazienti a medio-alto rischio di cardiotoxicità sottoposti a terapia con NPLD a causa di una diagnosi di linfoma di Hodgkin (LH) o linfoma non-Hodgkin (LNH). I LNH sono stati divisi in indolenti e aggressivi e i secondi in un gruppo a buona prognosi e uno a cattiva prognosi secondo gli score IPI e reIPI. Sono stati valutati il numero di cicli effettuati e la dose totale, le terapie cardiovascolari, i fattori di rischio e le patologie cardiovascolari preesistenti, i risultati delle visite cardiologiche. La percentuale di eventi cardiovascolari, precoci o tardivi a seconda che fossero avvenuti prima o dopo i tre mesi dall'inizio delle terapie, è stata utilizzata per valutare la sicurezza del farmaco. Questi sono definiti come: infarto miocardico acuto (IMA), *heart failure* (HF), *left ventricular dysfunction* (LVD) con LVEF<50% e LVEF<40%, fibrillazione atriale (FA), coronaropatia stabile (SCAD, *stable coronary artery disease*), valvulopatia moderata e severa (VHD), crisi ipertensive (HTC). Abbiamo valutato se gli eventi abbiano causato o meno l'interruzione delle terapie o la morte del paziente. Per l'efficacia antitumorale abbiamo usato il calcolo di: *overall response rate* (ORR), *progression-free survival* (PFS) a 3 anni, *overall survival* (OS) a 3 anni per ognuno dei quattro gruppi (LH, LNH aggressivi a buona prognosi, LNH aggressivi a cattiva prognosi, LNH indolenti).

Risultati: Nella nostra casistica, il 59% dei pazienti era maschio, l'età mediana era 71 anni e la dose media cumulativa di NPLD era 427 mg. Erano presenti 15 LNH indolenti di cui 8 follicolari (FL), 60 LNH aggressivi di cui 53 linfomi diffusi a grandi cellule B (DLBCL), 9 LH. Tra i LNH aggressivi il 26.7% era a buona prognosi e il 73.3% a cattiva prognosi. Il 76% dei pazienti aveva almeno 1 fattore di rischio e il 44% almeno 2 fattori di rischio.

L'8.3% dei pazienti è stato pretrattato con antracicline convenzionali. Il 30.9% dei pazienti aveva almeno una patologia cardiovascolare in anamnesi. Il 39.3% dei pazienti era in terapia antiipertensiva. Sono state effettuate una media di 1.8 visite per paziente. Dieci pazienti hanno avuto eventi cardiologici, l' 11.9 % del totale, così suddivisi: 6 HF, 1 LVD50, 1 SCAD, 1 IMA e 1 HTC e di questi 4 sono tardivi. Nessun evento ha causato l'interruzione delle terapie o la morte del paziente. I LNH aggressivi a buona prognosi hanno ORR 93.7%, PFS a 3 anni 86%, OS a 3 anni 93%; i LNH aggressivi a prognosi sfavorevole hanno ORR 81.8%, PFS 54%, OS 56%. Gli indolenti hanno avuto una ORR 66.6% , PFS 44%, OS 86% e i LH ORR 88.9%, PFS 78%, OS 89%.

Conclusioni: la NPLD ha consentito di trattare pazienti che non avrebbero potuto ricevere le antracicline convenzionali per età, precedente trattamento o comorbidità. Il farmaco ha mostrato un buon profilo di rischio cardiologico e la efficacia anti-tumorale è stata sovrapponibile a quanto riportato in letteratura.

Introduzione

Introduzione alla cardio-oncologia

Negli ultimi anni è aumentato l'interesse da parte della comunità medico-scientifica nei confronti della cardio-oncologia, branca multidisciplinare della medicina che si occupa della valutazione cardiologica del paziente ematologico e oncologico. La cardio-oncologia ha un ruolo nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze cardiologiche dei pazienti con cancro e le sue valutazioni possono condizionare le strategie terapeutiche antitumorali. Molte classi di farmaci antineoplastici hanno in effetti una tossicità cardiologica: antracicline, anticorpi monoclonali anti-HER2, agenti anti-VEGF/VEGFR (*vascular endothelial growth factor/receptor*), gli inibitori tirosin-chinasici e i recenti inibitori degli immuno-checkpoints. Queste cardiotossicità possono rendersi evidenti anche nel lungo periodo e incidono negativamente sull'outcome dei pazienti. Il monitoraggio della funzione cardiaca risulta di fondamentale importanza con particolare attenzione a quegli individui che presentano delle comorbidità cardiovascolari preesistenti, cosa affatto rara. La prevalenza di cancro e malattie cardiovascolari infatti è

altissima e, secondo l'ultimo report della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sono tra le prime cause di morte¹ nei paesi industrializzati. Questo avviene in parte a causa di alcuni fattori di rischio comuni come ad esempio il fumo, l'obesità e la sindrome metabolica.

Inoltre, l'allungamento della sopravvivenza dei pazienti affetti da neoplasie ha messo l'accento sui danni cardiovascolari conseguenti alle terapie² e, quindi, sull'aumentata probabilità di eventi cardiovascolari di questi soggetti, condizione che può limitare le opzioni terapeutiche.

Uno studio condotto su un'ampia popolazione di pazienti³ ha mostrato che i sopravvissuti al cancro hanno un rischio cardiovascolare sensibilmente più alto rispetto alla popolazione di controllo (sono state analizzate la cardiopatia ischemica, ictus e cardiomiopatia/scompenso cardiaco); questo rischio varia a seconda del tipo di tumore e in base alla presenza di fattori di rischio cardiovascolare preesistenti (ipertensione, diabete, dislipidemia, fumo e obesità/sovrappeso). Lo stesso studio presentato da Armenian et al. dimostra come *l'overall survival* a otto anni dei pazienti che hanno sviluppato una malattia cardiovascolare sia nettamente inferiore rispetto al gruppo di controllo sano.

Risulta quindi chiara l'importanza di prevenire l'insorgenza di queste patologie in una popolazione a rischio come i pazienti emato-oncologici, obiettivo della cardio-oncologia.

I pazienti prima dell'inizio delle terapie dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione cardiologica basale⁴ composta da: anamnesi per individuare patologie cardiovascolari (presenza di dolore toracico, dispnea, cardiopalmo e sincope), esame obiettivo e misurazione della pressione arteriosa, ECG e in alcuni casi selezionati un'ecocardiografia.

Inoltre, il cardio-oncologo deve valutare il rischio effettivo del paziente in funzione della terapia anti-tumorale: ad esempio coloro che andranno incontro a terapie che potenzialmente inducono disfunzione ventricolare, come i farmaci anti-HER2 e le antracicline, dovrebbero avere una valutazione ecocardiografica della funzione sistolica, diastolica, delle valvole e del pericardio mentre i pazienti candidati a terapie che aumentano il rischio tromboembolico (come gli anti-*Vascular Endothelial Growth*

¹ Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.

² "The metabolic syndrome in cancer survivors." Esther C de Haas EC et al. 2010

³ "Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancers: a community based retrospective cohort study". Armenian et al. J Clin Oncol. 2016 Apr 1

⁴ "Cardio-oncologia 2019". Gruppo di lavoro cardio-oncologia 2019 AIOM-AICO-ARCA-ICOS-SIAARTI-SIBioC-SIE

Factor-VEGF), in presenza di un elevato profilo di rischio, potranno eseguire un Eco-Doppler dei tronchi sovraortici. Anche il monitoraggio nel corso delle terapie è fondamentale e l'attenzione del clinico è concentrata su: disfunzione ventricolare, cardiopatia ischemica, eventi arteriosi periferici, aritmie, ipertensione polmonare, tromboembolismo e miocarditi (a seconda delle diverse tossicità).

Il ruolo del cardio-oncologo è fondamentale nell'informare i pazienti sugli eventuali eventi avversi cardiovascolari, istruire il paziente a riportare prontamente segni e sintomi precoci e nell'impostare un follow-up adeguato⁵.

Cardiotossicità da antineoplastici

Disfunzione miocardica e scompenso cardiaco

La disfunzione miocardica e lo scompenso cardiaco sono le forme di cardiotossicità più importanti e tra le più frequenti osservate in cardio-oncologia. La disfunzione miocardica si osserva clinicamente come una disfunzione ventricolare sinistra (LVD, *left ventricular dysfunction*) tramite il rilevamento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF, *left ventricular ejection fraction*). La LVD è stata ridefinita come CTCRD (*cancer therapeutics-related cardiac dysfunction*) e corrisponde a una riduzione della LVEF maggiore del 10% e con un valore al di sotto del limite inferiore⁶ (53%) stimato con metodica ecografica bidimensionale Simpson. La CTCRD viene classificata come sintomatica o asintomatica e in base alla reversibilità:

- reversibile se la LVEF torna a meno di 5 punti percentuali dal valore base
- parzialmente reversibile se la LVEF aumenta di almeno 10 punti percentuali rispetto al nadir ma non entro 5 punti dal valore base
- irreversibile se aumenta di meno di 10 punti rispetto al nadir e non arriva entro i 5 punti dal valore base

Gli studi hanno dimostrato come il GLS (*global systolic longitudinal myocardial strain*), metodica ecocardiografica di misurazione della deformazione miocardica durante il ciclo

⁵ “2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for practical guidelines”. Zamorano et al. European Heart Journal 2016

⁶ 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. Plana et al., Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014

cardiaco nella finestra apicale a 4 camere, possa avere un potere come marker di disfunzione ventricolare sinistra precoce. Viene considerata anormale una riduzione del 15% rispetto al valore base.

I farmaci che tipicamente causano questo tipo di danno sono le antracicline (vedi paragrafo 3) che determinano un continuo e progressivo declino della LVEF. La loro tossicità può essere acuta con una transitoria LVD che talvolta evolve in una cardiotoxicità precoce (entro il primo anno di trattamento) o anni dopo il trattamento (tossicità tardiva).⁷

Anche i farmaci anti-HER2 causano disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco congestizio; questa classe è costituita da anticorpi monoclonali umanizzati (Trastuzumab, Pertuzumab), anticorpi coniugati con agente chemioterapico (Trastuzumab-emtansine) e inibitori tirosin-kinasici come Lapatinib e Neratinib. Il meccanismo di azione di questa classe consiste nel bloccare la crescita e differenziazione data dal recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2) e trovano indicazione principalmente per i carcinomi mammari HER2 positivi. La tossicità del Trastuzumab, uno dei più studiati sotto questo punto di vista, è reversibile in più dell'80% dei casi se il trattamento viene interrotto o se si imposta una terapia anti-scompenso; essa si manifesta durante il trattamento e non è associata a scompenso cardiaco (HF, *heart failure*) a esordio tardivo⁸⁻⁹. Gli anti-HER2 causano modificazioni strutturali e funzionali delle proteine contrattili dei cardiomiociti piuttosto che la morte della cellula stessa e questo potrebbe spiegare la reversibilità della tossicità¹⁰.

Anche i farmaci inibitori del signalling del VEGF possono causare LVD e HF: il meccanismo di tossicità non è completamente chiaro ma sicuramente gioca un ruolo l'ipertensione secondaria al loro utilizzo data dalla rarefazione capillare e dallo squilibrio tra la produzione di sostanze vasocostrittrici e vasodilatatrici (vedi *Ipertensione*). LVD e HF sono stati associati all' anticorpo monoclonale anti-VEGF Bevacizumab¹¹ se combinato con altri chemioterapici e ad alcuni inibitori tirosin-kinasici coinvolti nell'inibizione del pathway del VEGFR tra cui Sunitinib, Pazopanib, Axitinib¹².

⁷ “2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for practical guidelines”. Zamorano et al. European Heart Journal 2016

⁸ “Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01)”. de Azambuja et al. J Clin Oncol 2014

⁹ “Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial.”. Suter et al. J Clin Oncol 2007

¹⁰ “Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity”. Ewer et al. J Clin Oncol 2005

¹¹ “Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial”. Cameron et al. Lancet Oncol 2013

¹² “Congestive heart failure risk in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials”. Qi et al. Br J Clin Pharmacol 2014

Risulta fondamentale il trattamento dell'ipertensione durante la terapia per ridurre le probabilità di HF, così come l'utilizzo di farmaci anti-scompenso può rendere reversibile la LVD¹³.

Gli inibitori del proteosoma di seconda generazione come Carfilzomib, utilizzati nel trattamento del mieloma multiplo causano HF in una quota non trascurabile di pazienti¹⁴. Anche l'agente alchilante ciclofosfamide può determinare scompenso cardiaco congestizio¹⁵.

Le strategie di prevenzione e trattamento di HF e LVD sono diverse e sono così schematizzabili secondo le raccomandazioni della ESC (*European society of Cardiology*)⁴ e il Gruppo di Lavoro Cardio-oncologia 2019⁵:

- **Prima di iniziare il trattamento cardiotossico.**

Bisogna valutare la presenza di patologia cardiovascolare preesistente, le pregresse terapie con antracicline e la presenza di fattori di rischio cardiovascolari. Sarà importante correggere i fattori di rischio tramite norme igieniche e utilizzare farmaci bloccanti il SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterone), beta-bloccanti, inibitori dei mineralcorticoidi e statine.

Per i pazienti che presentano HF o LVD al baseline tra le opzioni ci sono, oltre i farmaci sopracitati, l'utilizzo di antracicline liposomiali (che verranno ampiamente trattate in seguito) e di un chelante del ferro con indicazioni limitate, il Dexrazoxano.

- **Pazienti con un aumento delle troponine durante il trattamento con antracicline.**

Utile l'inizio della cardioprotezione ad esempio con ACE inibitore.

- **Pazienti con riduzione della LVEF asintomatica.**

Prendere in considerazione una terapia con farmaci anti-scompenso (beta-bloccanti e bloccanti SRA).

- **Riduzione asintomatica del GLS.**

Proseguire con un follow up più stretto.

¹³ "2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for practical guidelines". Zamorano et al. European Heart Journal 2016

¹⁴ "Serial echocardiographic assessment of patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM) receiving carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd): a substudy of the phase 3 Endeavor Trial (NCT01568866)." Russel et al. Blood 2015;

¹⁵ "Cardiotoxicity Associated With High-Dose Cyclophosphamide Therapy" Gottdiener et al. Arch Intern Med. 1981

- **Pazienti che sviluppano HF durante il trattamento.**

Trattare lo scompenso secondo le linee guida dello scompenso cardiaco. In caso di utilizzo di antracicline considerare antracicline liposomiali e dexrazoxano e valutare se proseguire la terapia basandosi su rischi e benefici in termini di progressione della neoplasia. Per i pazienti che assumono anti-HER2 i farmaci di scelta sono gli ACE-inibitori mentre nel caso degli anti-VEGF è fondamentale il controllo della pressione arteriosa.

Malattia coronarica (CAD, coronary artery disease)

L'interessamento coronarico è associato alle fluoropirimidine come 5-fluorouracile e capecitabina, farmaci impiegati nei soprattutto nei tumori gastrointestinali e del distretto testa collo; il meccanismo è associato a spasmo coronarico e danno endoteliale¹⁶. La sintomatologia ischemica e le modificazione elettrocardiografiche normalmente si presentano a riposo ma alcuni studi evidenziano come la frequenza delle ischemie silenti indagate con test da sforzo sia paragonabile a quelle sintomatiche (rispettivamente 6.9 e 5.9 %)¹⁷.

Prima del trattamento è raccomandata la correzione dei fattori di rischio e un ECG basale e in caso di cardiopatia ischemica nota un test provocativo; in caso di positività si può iniziare la chemioterapia a dose ridotta oppure eseguire la chemioterapia dopo coronarografia e PTCA (angioplastica coronarica percutanea transluminale) eventuale.

In caso di cardiopatia ischemica documentata si può valutare con l'oncologo la sospensione della terapia o un re-challenge con profilassi cardiologica (nitrati, calcio-antagonisti, ranolazina) oppure con riduzione del dosaggio, switch a boli e infusioni meno protratte⁴.

Gli inibitori tirosin-kinasici che inibiscono il trascritto del neo gene di fusione BCR-ABL nella Leucemia Mieloide Cronica (LMC) causano eventi avversi vascolari in una quota importante di pazienti. Nilotinib e Ponatinib sono i più associati con la CAD, con gli eventi cerebrovascolari e soprattutto con l'arteriopatia ostruttiva cronica periferica (insieme al Bosutinib). La patogenesi non è chiara e non è stata studiata per tutti i farmaci di questa classe; al momento si ipotizza che causino disfunzione endoteliale e uno stato pro-infiammatorio vascolare¹⁸. Gli anti-VEGF determinando disfunzione endoteliale possono

¹⁶ "A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity". Polk et al. BMC Pharmacol Toxicol 2014

¹⁷ "Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk" Lestuzzi et al. . Ann Oncol 2014

¹⁸ "Tyrosine kinase inhibitor associated vascular toxicity in chronic myeloid leukemia". Pasvolsky et al. Cardio-Oncology 2015

essere causa di CAD e di tromboembolismo arterioso che nel caso del Bevacizumab ha una frequenza che va dall' 1% al 3.8% a seconda degli studi.¹⁹⁻²⁰

Il cisplatino ha un effetto procoagulante e di danno endoteliale e gli eventi tromboembolici arteriosi sono presenti intorno al 2% dei casi.²¹

Ipertensione

La classe di farmaci più importante sono gli anti-VEGF in quanto riducono la produzione del vasodilatatore ossido nitrico (NO) , determinano rarefazione capillare, produzione di sostanze vasocostrittrici come l'endotelina 1, ritenzione sodica e proliferazione cellulare della tonaca media²². L'obiettivo è mantenere i pazienti nel range pressorio dettato dalle linee guida utilizzando calcio antagonisti diidropiridinici (non verapamil e diltiazem in quanto interferiscono con il citocromo P450 di cui molti anti-VEGF sono substrato), inibitori del SRA e beta-bloccanti; i diuretici causando alterazione elettrolitiche e allungamento del QT sono sconsigliati in questi pazienti.

Aritmie

Importante menzionare l'allungamento del QT associato ad alcuni antineoplastici (più frequentemente al triossido di arsenico utilizzato nella leucemia promielocitica acuta²³) e la fibrillazione atriale (FA). La FA è in generale complicanza secondaria della LVD e nello specifico dell' Ibrutinib, un inibitore della kinasi di Bruton usato nella leucemia linfatica cronica .

Antracicline e meccanismi di cardiotoxicità

Le antracicline sono farmaci antineoplastici della categoria degli antibiotici di origine naturale, categoria che prende questo nome in quanto anch'esse, come alcuni antibatterici, derivano da colture di streptomiceti.

In Italia sono approvate le seguenti antracicline²⁴:

- Doxorubicina: approvata per sarcoma dei tessuti molli e osteosarcoma, linfoma di Hodgkin e non-Hodgkin, leucemia linfoblastica acuta, carcinoma della tiroide, della mammella, dell'ovaio, della vescica, carcinoma broncogeno a piccole cellule e neuroblastoma. La doxorubicina è utilizzata

¹⁹ "Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial". Cameron et al. Lancet Oncol 2013

²⁰ "Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab". Scappaticci et al. J Natl Cancer Inst 2007;

²¹ "High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis". Moore et al. J Clin Oncol 2011

²² "Hypertension Induced by Vascular Endothelial Growth Factor Signaling Pathway Inhibition: Mechanisms and Potential Use as a Biomarker". Emily et al. Semin Nephrol. 2010 Nov

²³ "United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia". Soignet et al. J Clin Oncol 2001

²⁴ Informazioni tratte dai "Riassunto delle caratteristiche del prodotto" pubblicate da AIFA per ognuno dei farmaci.

per via endovesicale per il trattamento del carcinoma a cellule transizionali, tumori della vescica papillare e carcinoma in situ.

- Daunorubicina: primo agente di questa classe ad essere isolato, approvata per leucemia acuta mieloblastica, leucemia acuta linfoblastica, neuroblastoma, rhabdomiosarcoma.
- Idarubicina: approvata per leucemia mieloide acuta e leucemia linfoblastica acuta.
- Epirubicina: approvata per linfomi non-Hodgkin, carcinoma della mammella e carcinoma gastrico. Somministrata per via intravesicale per: carcinoma papillare della vescica a cellule transizionali, carcinoma in situ della vescica, profilassi intravesicale delle recidive del carcinoma superficiale della vescica dopo resezione transuretrale.
- Mitoxantrone (Antracenedione, struttura e funzione simile alle antracicline): approvato per carcinoma metastatico della mammella, leucemia mieloide acuta dell'adulto ricaduta o refrattaria, come palliativo (ad esempio sollievo dal dolore) per il cancro avanzato della prostata resistente alla castrazione e per la sclerosi multipla recidivante altamente attiva associata a disabilità con rapida evoluzione e in cui non esistono opzioni terapeutiche alternative.

Questi farmaci vengono somministrati per via endovenosa e esercitano la loro azione citotossica tramite quattro principali meccanismi²⁵ (figura 1):

1. Inibizione della topoisomerasi II. Questo enzima taglia entrambi i filamenti del DNA risolvendo aggrovigliamenti e concatenazioni durante i processi di replicazione;
2. Generazione di radicali liberi come semichinone e specie reattive dell'ossigeno tramite un meccanismo enzimatico dipendente dal Ferro;
3. Legame ad alta affinità con il DNA con blocco della sintesi di DNA e RNA
4. Legame con le membrane cellulari alterandone la fluidità e il trasporto ionico.

Questi complessi meccanismi non sono stati completamente chiariti; per ora è risaputo che la cardiotossicità delle antracicline è associata alla produzione dei radicali liberi (2) in seguito al legame del farmaco con la topoisomerasi II (1) dei cardiomiociti. La morte del cardiomiocita avviene soprattutto per apoptosi ma anche per necrosi, senescenza e autofagia e non è sempre irreversibile.

²⁵ "Basic and clinical pharmacology 14th edition 2018" Bertram G. Katzung, pag 964-965

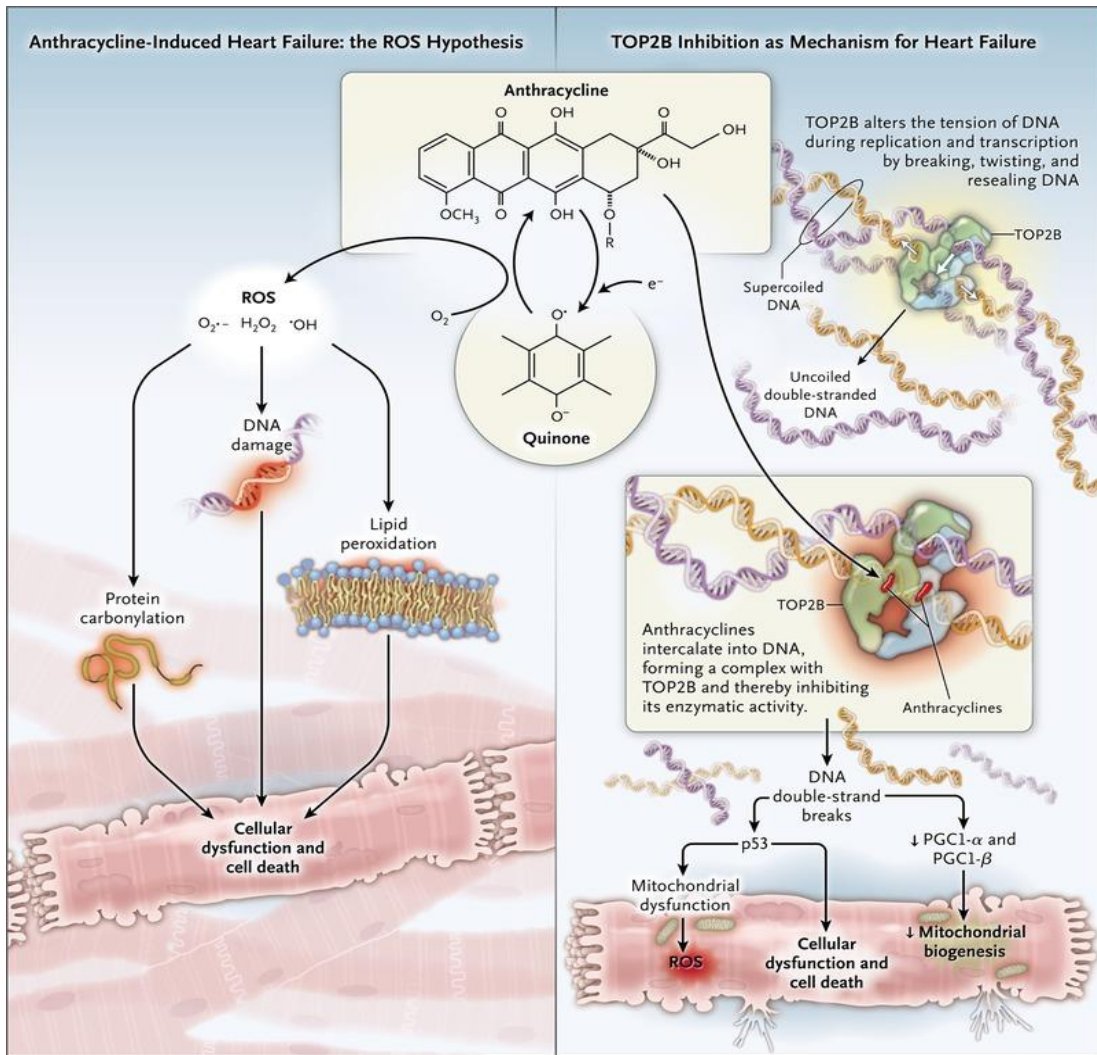


Figura 1. L'antraciclina inibendo la topoisomerasi 2 e producendo ROS tramite la formazione di chinone e poi semichinone causa morte cellulare e disfunzione dei cardiomiociti. Reproduced with permission from Sawyer D.B. et al. Anthracyclines and Heart Failure N Engl J Med 2013; 368:1154-1156, copyright Massachusetts Medical Society

Le antraciclina sono causa della già citata CTRCD (riduzione della LVEF maggiore del 10% e con un valore al di sotto del limite inferiore 53%). La CTRCD delle antraciclina è caratterizzata da una continua e progressiva riduzione della LVEF per cui molti pazienti possono essere asintomatici nelle prime fasi e le manifestazioni cliniche possono comparire dopo anni⁷. La CTRCD è classificata di tipo I e di tipo II; esse appartengono alla prima categoria e le caratteristiche sono riassunte nella tabella 1.

	Tipo 1	Tipo 2
Agente caratteristico	Doxorubicina (antraciclina)	Trastuzumab (anti-HER2)
Decorso clinico e risposta alla terapia anti-rimodellamento (beta-bloccanti e Ace-inibitori)	Può stabilizzarsi ma il danno sottostante sembra essere permanente e irreversibile. Il danno che si rende clinicamente evidente dopo mesi o anni può essere associato a successivi insulti cardiovascolari	Alta probabilità di guarigione con ritorno completo o parzialmente completo alle condizioni pre-trattamento dopo 2-4 mesi dopo l'interruzione della terapia (danno reversibile)
Relazione danno-dose	Cumulativo e dose-dipendente	Non dose-dipendente
Effetto del rechallenge	Alta probabilità di disfunzione cardiaca che è progressiva; potrebbe risultare in uno scompenso cardiaco non trattabile o morte	Stanno aumentando le evidenze riguardo la sicurezza del rechallenge ma servono ulteriori dati.

Tabella 1. Caratteristiche della CTRCD di tipo I e II. Tradotto da 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 Imaging⁶.

Fondamentale considerare che il danno è dose-dipendente e cumulativo e che non esiste una dose soglia.

Alcuni studi^{26 27} avevano suggerito come dose soglia 400 mg/m² di doxorubicina evidenziando come l'incidenza di scompenso cardiaco aumentasse esponenzialmente del 5%, 26% e 48% rispettivamente per dosaggi cumulativi di 400, 550 e 700 mg/m²; tuttavia questa soglia è stata più volte rivalutata al ribasso dal momento che altri studi²⁸ successivi hanno evidenziato un'incidenza di LVD fino al 9% per dosi cumulative di 250 mg/m² e del 38% per 450 mg/m².

Al momento è chiaro come una valutazione del rischio di CTRCD debba includere non solo la dose cumulativa ma anche altri fattori dannosi concomitanti come l'esposizione a radioterapia del tessuto cardiaco, l'età del paziente, la presenza di fattori di rischio cardiovascolare preesistenti, la somministrazione di altri farmaci cardiotossici come il

²⁶ "Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure". Von Hoff DD et al: Ann Intern Med 91:710-717, 1979

^{26b} "ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer". Speyer JL et al. J Clin Oncol 10:117-127, 1992

²⁸ "Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials". Swain SM et al. Cancer

trastuzumab (che causa CTRCD di tipo II). L'American Society of Clinical Oncology, nel redarre le proprie linee guida²⁹ sulla cardiotoxicità definisce ad alto rischio di sviluppare disfunzione cardiaca (definizione che comprende sia LVD sia HF) i seguenti pazienti:

- Pazienti che hanno ricevuto dosi cumulative di doxorubicina maggiori o uguali di 250 mg/m² e di 600 mg/m² di epirubicina. Viene sottolineato come non si tratta di dosi soglia in quanto i dati per dosaggi minori in pazienti senza altri fattori di rischio cardiovascolare sono controversi.
- Pazienti che hanno ricevuto dosi cumulative minori di quelle sopracitate ma concomitante radioterapia con coinvolgimento mediastinico/ terapia con Trastuzumab/con età maggiore o uguale di 60 anni/ con due o più fattori di rischio cardiovascolare compresi: fumo, ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità/ funzione miocardica compromessa per LVEF borderline (tra 50% e 55%), storia di infarto miocardico e valvulopatia moderata o severa.

Vengono presi in considerazione diversi fattori tra cui l'età con un cut-off di 60 anni; sappiamo però che in generale il rischio di sviluppare CTRCD aumenta con l'età anche per quelle fasce di popolazione che non consideriamo anziane³⁰. Pertanto, possiamo considerare l'età di questi pazienti come un fattore di rischio indipendente di scompenso cardiaco³¹. Il clinico inoltre deve considerare che soggetti giovani, privi di cardiopatia strutturale, che non ricevono dosi elevate di farmaco e a basso rischio cardiovascolare possono comunque presentare una tossicità tardiva con LVD dopo anni³², in particolare se intervengono altri fattori stressanti a livello cardiaco (vizi valvolari, ipertensione e cardiopatia ipertensiva, ischemia miocardica, altri trattamenti cardiotoxici). Il fattore età viene sottolineato dal fatto che più il follow-up dei pazienti è lungo, maggiore sarà il rilevamento della caduta della LVEF³³.

I fattori di rischio modificabili sono fumo, diabete, obesità, dislipidemia, ipertensione, dove quest'ultima sembra essere la più frequentemente associata alla disfunzione miocardica; è stato anche dimostrato che pazienti ipertesi sottoposti a terapia con

²⁹ "Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline". Armenian et al. J Clin Oncol. 2017

³⁰ "Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults". Hequet O et al. J Clin Oncol 2004

³¹ "Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure". Von Hoff DD et al: Ann Intern Med 1979

³² "Cardiotoxicity of Antitumor Drugs" Menna et al. Chemical Research in Toxicology 2008

³³ "Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy". Steinerz et al. JAMA 1991

antracicline hanno un maggior rischio di non completare il trattamento chemioterapico a causa degli effetti avversi³⁴.

In generale la presenza di due o più fattori di rischio modificabili è associata a un più alto rischio di HF³⁵⁻³⁶.

Importante è la combinazione con Trastuzumab: questo anticorpo monoclonale causa CTRCD di tipo II e diversi studi hanno dimostrato che un trattamento combinato o successivo antracicline-Trastuzumab dia un aumentato rischio di disfunzione cardiaca rispetto al trattamento singolo con uno di questi farmaci³⁷⁻³⁸.

Anche la malattia coronarica in associazione ad antracicline determina un rischio aumentato di CTCRD, in particolare di HF³⁹. Possiamo quindi affermare che la probabilità di cardiotossicità delle antracicline aumenta se intervegono delle situazioni concomitanti a “stressare” il miocardio; il paziente dovrà essere informato che per tutta la vita dovrà prevenire e trattare i fattori di rischio cardiovascolare e sottoporsi a valutazioni periodiche. Sono importanti le valutazioni cardiologiche basali per definire il rischio di cardiotossicità, stabilire la terapia e le modalità di monitoraggio cardiologico (Figura 2).

³⁴ “Arterial hypertension in cancer: The elephant in the room” Spallarossa P et al. International Journal of Cardiology 2019

³⁵ “Late congestive heart failure after hematopoietic cell transplantation”. Armenian SH et al J Clin Oncol 2008

³⁶ “Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: A community-based retrospective cohort study” Armenian SH et al: J Clin Oncol 2016

³⁷ “Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: A retrospective cohort study”. Bowles EJ et al J Natl Cancer Inst 2012

³⁸ “Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer”. Chen J et al. J Am Coll 2012

³⁹ “Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer”. Pinder MC et al. J Clin Oncol 2007

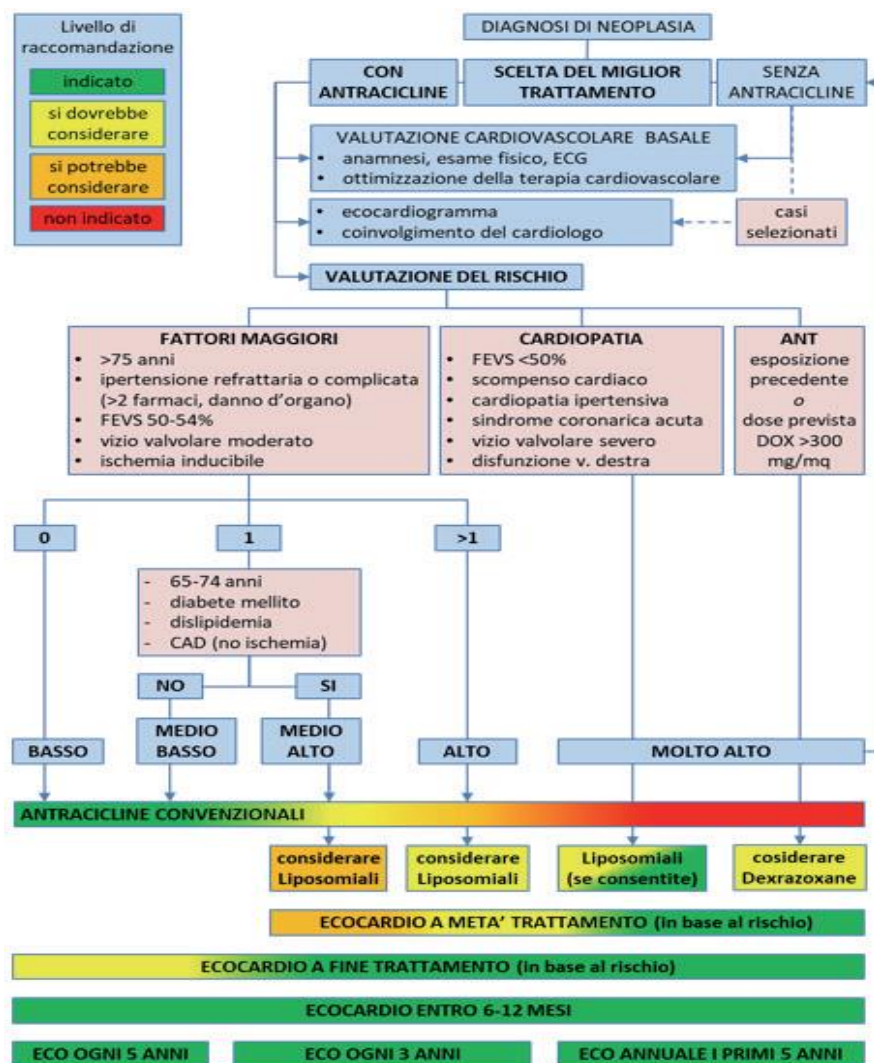


Figura 2. Algoritmo per la valutazione del rischio di cardiotossicità, delle strategie di prevenzione e di monitoraggio ecocardiografico. Pag. 37 “Cardio-oncologia 2019. AIOM-AICO-ARCA-ICOS-SIAARTI-SIBioC-SIE”.

Prevenzione della cardiotossicità da antracicline

Sono fondamentali le norme comportamentali come alimentazione, esercizio fisico, cessazione del tabagismo. Peraltro, valide alternative terapeutiche alle antracicline debbono essere considerate dall'oncologo e dall'ematologo in caso di presenza di fattori di rischio cardiovascolare.

Il paziente iperteso o con cardiopatia dovrà essere trattato con farmaci anti-rimodellamento come gli inibitori del SRAA e beta-bloccanti e diversi studi hanno analizzato l'utilità di questi in prevenzione primaria. Uno studio randomizzato ha comparato due gruppi di pazienti sottoposti a terapia con antracicline e senza una LVD preesistente: un gruppo ha ricevuto un trattamento in prevenzione primaria con enalapril e carvedilolo, l'altro braccio

non ha ricevuto la cardioprotezione prima della chemioterapia. Il primo gruppo ha avuto una minore incidenza di scompenso cardiaco, riduzione della LVEF e morte, evidenziando un effetto profilattico della cardioprotezione con ACE-i e Beta bloccanti⁴⁰. Un altro studio ha mostrato che il candesartan riduce il declino della LVEF nei pazienti che non hanno comorbidità cardiologiche baseline⁴¹. Alcuni studi inoltre hanno mostrato l'utilità di somministrare la terapia cardioprotettiva in coloro con aumentati livelli di NT-pro-BNP e soprattutto di troponine⁴² oppure in coloro con alterati valori di GLS calcolato con la tecnologia *speckle tracking*.

Dal momento che le modificazioni del GLS compaiono più precocemente del calo della LVEF e a bassi dosaggi di antracicline si è studiato il ruolo del GLS come marker disfunzione ventricolare subclinica e il suo utilizzo per iniziare una terapia cardioprotettiva precocemente. Una riduzione tra il 10% e il 15% del GLS sembra predire la cardiotossicità ma non è stato chiarito come questo possa modificare le strategie cliniche: in Italia le raccomandazioni prevedono di eseguire un follow-up più stretto in caso di riduzione del GLS del 15% rispetto al baseline.

Anche sulla terapia cardioprotettiva sono presenti dei dubbi: gli studi spesso coinvolgono piccoli gruppi di pazienti e gli end-point sono lievi decrementi di LVEF (maggiore o uguale a 5%); la cardiotossicità delle antracicline inoltre si manifesta anche come tossicità tardiva (mediamente 7 anni dopo le terapie¹³) e non è chiaro se la cardioprotezione profilattica abbia effetti anche nel lungo termine a causa dei brevi follow-up.

Recentemente uno studio randomizzato ha dimostrato che la cardioprotezione profilattica estesa a tutti i pazienti non dà risultati superiori a quella riservata ai pazienti con valori elevati dei biomarker (troponin triggered strategy)⁴³. Dal momento che i risultati della profilassi nei pazienti a basso rischio cardiovascolare sono incerti e che trattare pazienti sani potrebbe causare disagi e influire sulla compliance della terapia, non c'è un'indicazione sicura riguardo questa strategia di prevenzione. La cardioprotezione

⁴⁰ "Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies)". Bosch X et al. J Am Coll Cardiol 2013

⁴¹ "Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol". Gulati et al. Eur Heart J 2016

⁴² "Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin converting enzyme inhibition" Cardinale et al. Circulation 2006

⁴³ "Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial" Cardinale D et al. European Journal of cancer 2018

andrebbe iniziata nei pazienti con un calo della LVEF asintomatico⁴⁴ e gli stessi farmaci vanno somministrati in caso di HF secondo le linee guida dello scompenso cardiaco.

Come mostrato in Figura 2 nei pazienti ad alto rischio si può ricorrere al dexrazoxano.

Il dexrazoxano è un chelante del ferro che lega la topoisomerasi II beta e impedisce alle antracicline di legare questo enzima e di intrappolarlo nei complessi di clivaggio⁴⁵, dunque inibisce la tossicità derivante dal legame antraciclina-topoisomerasi. Il dexrazoxano è poco impiegato e ha indicazioni molto limitate in quanto si temeva che potesse limitare l'attività antineoplastica delle antracicline e che potesse causare tumori secondari: gli studi hanno dimostrato però che il farmaco riduce la frequenza e la severità di eventi cardiaci e di HF nei pazienti sottoposti ad antracicline senza ridurne l'effetto antitumorale⁴⁶ e il sospetto di neoplasia secondaria non è mai stato provato.

Attualmente le indicazioni del farmaco sono molto ristrette: si utilizza in donne affette da carcinoma mammario avanzato e/o metastatico che hanno ricevuto una precedente dose cumulativa di 300 mg/m² di doxorubicina o una precedente dose cumulativa di 540 mg/m² di epirubicina e candidate ad un ulteriore trattamento con antracicline⁴⁷.

Le antracicline liposomiali e il loro utilizzo nei linfomi

L'attività antitumorale delle antracicline⁴⁸ correla con l'esposizione tissutale al farmaco quindi con l' AUC (*area under the time/concentration curve*, area sottesa alla linea in un grafico concentrazione/tempo e che correla con l'esposizione dei tessuti al farmaco nel tempo). La cardiotoxicità è correlata invece alla C_{max} , cioè al picco plasmatico dell'antraciclina⁴⁹. Somministrare le antracicline in infusione lenta anziché in boli consente di ridurre la C_{max} senza alterare in maniera importante la AUC ma ha delle criticità:

- prolunga le ospedalizzazioni
- aumenta l'esposizione a mielotossicità, alopecia, mucositi
- prolunga lo stress ossidativo e potrebbe danneggiare le cellule staminali cardiache e emopoietiche senza ridurre il rischio di HF nel lungo periodo, causando neoplasie ematologiche secondarie (solo teorizzato)⁴⁶⁻⁵⁰

⁴⁴ "American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/ AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines". Yancy CW et al. J Am Coll Cardiol 2013

⁴⁵ "Topoisomerase IIβ-Mediated DNA Double-Strand Breaks: Implications in Doxorubicin Cardiotoxicity and Prevention by Dexrazoxane" Yi Lisa Lyu et al. Cancer Res 2007

⁴⁶ "Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy" Marty M et al. Annals of oncology 2006

⁴⁷ Nota AIFA Cardioxane, 2012

⁴⁸ "Primary Prevention Strategies for Anthracycline Cardiotoxicity: A Brief Overview". Menna P. et al Chemotherapy 2017

⁴⁹ "Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity". Minotti G et al. Pharmacol Rev 2004

⁵⁰ "Salvatorelli E, Menna P, Minotti G: Pharmacology of cardio-oncology" Salvatorelli E et al. Cancer and the Heart, 2017

Si è cercato dunque di alterare la farmacocinetica delle antracicline incapsulandole nei liposomi (fig.2, per pazienti a medio-alto/alto/molto alto rischio). I liposomi sono vescicole lipidiche (fig.3) che alterano il trasporto del farmaco e dunque la farmacocinetica riducendo l'esposizione miocardica.

I liposomi sono troppo grandi per superare le giunzioni comunicanti endoteliali a livello miocardico così come in altri tessuti sani. Questo meccanismo ne aumenta la C_{max} ma dato che la maggior parte del farmaco rimane racchiusa nel liposoma il tessuto miocardico è in realtà esposto a bassi livelli di farmaco libero.

Al contrario di quello che avviene nei tessuti sani, il liposoma può raggiungere il tessuto tumorale per via della vascolarizzazione irregolare e fenestrata e accumularsi al suo interno sfruttando l'inefficiente drenaggio linfatico tumorale (*enhanced permeability and retention effect*)⁵¹.

Il farmaco viene rilasciato nel tessuto tumorale grazie alla rottura del liposoma data da un microambiente a basso Ph, ricco di lipasi rilasciate dalle cellule necrotiche e di radicali liberi dati dall'infiammazione e forse grazie ad un meccanismo mediato dai macrofagi. Alcuni studi preclinici hanno dimostrato che le formulazioni liposomiali trasportano efficaci concentrazioni di antracicline al tumore e contemporaneamente espongono il miocardio a concentrazioni minori del farmaco⁴⁸.

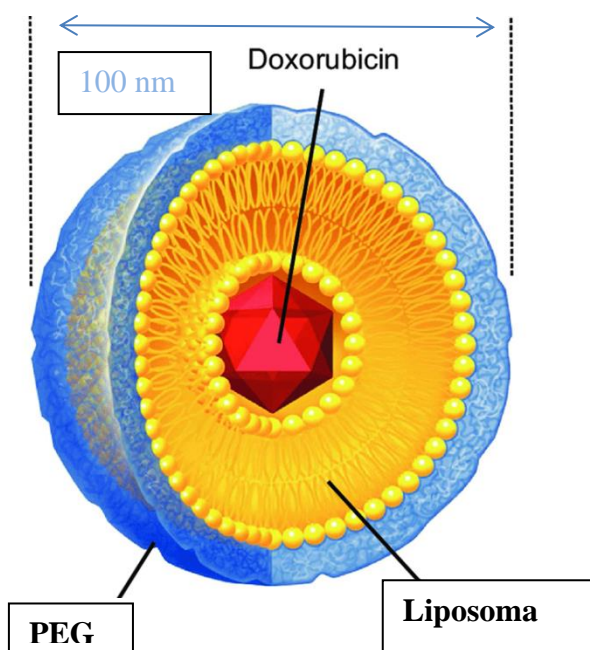


Figura 3. Struttura del liposoma

Basandosi su questi aspetti della farmacocinetica diversi studi clinici hanno cercato di dimostrare il ruolo delle antracicline liposomiali nella prevenzione primaria degli eventi

⁵¹ "Optimizing liposomes for delivery of chemotherapeutic agents to solid tumors". Drummond DC et al. Pharmacol Rev 1999;

cardiovascolari e di paragonarne l'efficacia antitumorale con quella delle antracicline convenzionali.

Esistono due doxorubicine liposomiali approvate in Europa: Caelyx® e Myocet®. La prima è la doxorubicina liposomiale peghilata (PLD) e rispetto alla seconda non peghilata (NPLD) ha un tempo di circolazione maggiore e un volume di distribuzione minore. La PLD dà però tossicità cutanea e fino al 25% dei pazienti possono avere la HFS (*hand-foot syndrome*)⁵², caratterizzata da eritema e disestesia dei palmi delle mani e delle piante dei piedi; questa non è un effetto indesiderato della NPLD⁵³. In ematologia le antracicline sono ampiamente utilizzate nella cura dei linfomi di Hodgkin (LH) e non-Hodgkin (LNH) e la NPLD è stata inserita in diversi regimi terapeutici per la prevenzione della tossicità cardiovascolare. Il regime in prima linea per i LH è ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina) ed è stato introdotto il MBVD per pazienti anziani e cardiopatici dove la NPLD sostituisce la doxorubicina convenzionale.

Per quanto riguarda i LNH il regime CHOP, costituito da ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone, è stato il regime di prima generazione.

Gli studi che hanno confrontato CHOP con regimi più moderni lo hanno confermato come gold standard nella cura dei LNH in quanto i regimi di terza generazione, a parità di OS, TTF e RR (rispettivamente *overall survival*, *time to treatment failure* e *response rate*) hanno tossicità maggiore⁵⁴. Nei primi anni duemila diversi studi hanno dimostrato, che senza variazioni significative di tossicità, l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 Rituximab al ciclo di CHOP aumenta l'efficacia della terapia in termini di *complete response rate*, *event free survival*, OS, *risk of treatment failure* e rischio di morte.⁵⁵

Ad oggi dunque lo schema R-CHOP è il gold standard in prima linea per i LNH tipo B.

Questo schema terapeutico contenente la doxorubicina è notoriamente associato ad eventi avversi cardiovascolari e una recentissima revisione sistematica e metanalisi pubblicata su *Lancet Haematology*⁵⁶ consente di avere una panoramica chiara a riguardo. Gli autori hanno preso in considerazione 137 studi dal 1984 al 2019 per un totale di 21211 pazienti che hanno ricevuto CHOP, R-CHOP o entrambi senza suddivisioni gruppi separati. Gli

⁵² “Replacement of conventional doxorubicin by pegylated liposomal doxorubicin is a safe and effective alternative in the treatment of non-Hodgkin lymphoma patients with cardiac risk factors”. Schmitt CJ et al. Ann Hematol 2012

⁵³ “Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma”. Harris L et al. Cancer 2002

⁵⁴ “Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkins lymphoma” Fisher R. et al The New England Journal of Medicine 1993

⁵⁵ “CHOP CHEMOTHERAPY PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH CHOP ALONE IN ELDERLY PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA” Coiffier B et al. N Engl J Med 2002

⁵⁶ “Cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with first-line cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or CHOP with rituximab (R-CHOP): systematic review and meta-analyses” Linschoten et al. Lancet Haematol 2020

eventi cardiovascolari severi registrati (grado 3-4) sono stati piuttosto rari con una percentuale del 2.35% e le variabili indipendenti associate ad un aumentato rischio di eventi gravi erano l'età maggiore di 65 anni e il sesso femminile. Un dato interessante scaturisce dall'incidenza di *overall HF* che indica sia lo scompenso cardiaco sintomatico sia la LVD subclinica. Gli autori hanno osservato che negli studi che non hanno effettuato uno screening cardiologico al termine delle terapie la proporzione di pazienti con HF è dell'1,64% e cresce all' 11,74% quando invece lo screening viene effettuato. Questo dato è di estrema importanza in quanto indica che questa complicanza viene sottodiagnosticata e che la funzione cardiaca deve essere monitorata durante e soprattutto al termine delle terapie.

Alcuni trials clinici hanno testato la NPLD al posto della doxorubicina convenzionale (regime R-COMP) per valutarne l'efficacia e la cardiotossicità, in particolare nei pazienti con un elevato rischio cardiovascolare o con età avanzata. Alcuni studi sono stati condotti con un singolo braccio, altri hanno comparato i regimi R-COMP e R-CHOP. Tra i primi si citano i seguenti:

- Uno studio multicentrico di fase II condotto da Luminari et al⁵⁷. nel 2009 su 72 pazienti anziani affetti da DLBCL (*diffuse large B cell lymphoma*) ha mostrato risultati promettenti. I pazienti a cui è stato somministrato R-COMP sono stati reclutati secondo l'età (>60 anni) e con una LVEF>50% (LVEF media 61%); più della metà dei pazienti aveva malattie cardiovascolari preesistenti (per lo più ipertensione). Benchè la comparazione con altri studi abbia valore limitato, i risultati hanno mostrato un *complete response (CR) rate* e un *overall response rate (ORR)* più basse rispetto a quelle ottenute da R-CHOP in precedenti lavori ma senza correlazione con un outcome peggiore: infatti, la OS a tre anni risultava maggiore. I risultati sono stati considerati promettenti dal momento che l'età mediana dei pazienti era 72 anni, più alta rispetto a quella dei trial che avevano studiato R-CHOP. Dal punto di vista cardiologico le malattie cardiovascolari presenti in anamnesi non hanno influito su CR e sulla FFS a tre anni (*failure free survival*), non c'è stata una riduzione statisticamente significativa della LVEF e il tasso di eventi cardiaci gravi è tra i più bassi registrati nei trial su pazienti anziani con DLBCL. Gli autori concludono che R-COMP è efficace e con un buon profilo di sicurezza per gli anziani con DLBCL.

⁵⁷ "Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the phase II EUR018 trial" Luminari et al. *Annals of Oncology* 2010

- Dell’Olio et al.⁵⁸ hanno condotto uno studio simile su 80 pazienti con DLBCL con più di 55 anni e con una LVEF minima di 30%. La CR, ORR e OS a tre anni sono stati paragonabili a quelle dei pazienti trattati con R-CHOP e i risultati sono stati giudicati incoraggianti se si considera la maggior parte dei pazienti aveva comorbidità cardiovascolari, età media avanzata (71 anni), stadio e IPI score avanzato (indice prognostico internazionale). Dal punto di vista cardiologico non c’è stata una riduzione della LVEF media e neanche complicanze cardiovascolari; sebbene il follow up ecocardiografico sia solo di 24 mesi, gli autori sottolineano che le complicanze cardiovascolari che normalmente si osservano entro il primo anno di terapia con doxorubicina convenzionale non sono state rilevate.
Gli autori definiscono la NPLD efficace e tollerabile dal punto di vista cardiaco.
- Rohlfig et al.⁵⁹ hanno studiato la NPLD in 25 pazienti con DLBCL in cui tutti, eccetto uno, avevano una o più patologie cardiache preesistenti tra cui 14 HF e 10 cardiopatie ischemiche/CAD (*coronary artery disease*). Per quanto riguarda l’efficacia antitumorale R-COMP ha mostrato PFS e OS a tre anni e una ORR paragonabili agli studi randomizzati su R-CHOP. Dal punto di vista cardiologico la LVEF media non si è ridotta significativamente durante il trattamento neanche nei pazienti con LVEF baseline minore del normale. Il 28% dei pazienti ha avuto una riduzione della LVEF maggiore del 5% senza che ci fosse una frequenza aumentata nel gruppo di pazienti con LVEF baseline ridotta. In generale il calo della LVEF, gli eventi cardiaci e gli IMA si sono verificati nel 36% dei pazienti durante il follow up e nella maggior parte dei casi la relazione con la chemioterapia non è certa. Gli autori concludono che R-COMP è efficace e tollerabile dal punto di vista cardiologico nei pazienti con DLBCL ad alto rischio cardiovascolare.
- Lo studio multicentrico di fase II Heart 01⁶⁰ è stato condotto anche questo su pazienti con DLBCL e patologie cardiovascolari preesistenti moderate e severe. I 50 pazienti arruolati sono stati accuratamente divisi in 3 gruppi: pazienti con fibrillazione atriale e altre aritmie, pazienti con ipertensione polmonare/arteriosa e cardiopatia ischemica e pazienti con difetti strutturali (LVEF ridotta, ipertrofia

⁵⁸ “Non-pegylated liposomal doxorubicin (Myocet®) in patients with poor-risk aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma” Dell’Olio et al. *Leukemia & Lymphoma* 2011

⁵⁹ “Nonpegylated Liposomal Doxorubicin as a Component of R-CHOP Is an Effective and Safe Alternative to Conventional Doxorubicin in the Treatment of Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Preexisting Cardiac Diseases”. Rohlfig S et al. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2015

⁶⁰ “Nonpegylated liposomal doxorubicin combination regimen in patients with diffuse large B- cell lymphoma and cardiac comorbidity. Results of the HEART01 phase II trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi” Luminari S et al. *Hematological Oncology*. 2018

ventricolare e valvulopatie). La terapia si è dimostrata efficace valutando il CR *rate* e la PFS e OS a tre anni. Dal punto di vista cardiologico il 20% dei pazienti ha avuto degli eventi cardiovascolari, definito come una riduzione del 20% della LVEF o una LVEF assoluta minore di 20%, senza però alcuna morte per cause cardiologiche durante il trattamento. Gli autori concludono che R-COMP è sicuro ed efficace in questa popolazione ad alto rischio, evidenziando però che i pazienti con il rischio più alto sono coloro che hanno aritmie e una LVEF baseline ridotta; questi potrebbero beneficiare di un regime privo totalmente di antracicline o di una terapia cardioprotettiva profilattica.

Gli studi citati sono stati effettuati su pazienti con DLBCL, il LNH più frequente. I risultati sono incoraggianti per quanto riguarda l'efficacia antitumorale e la tossicità cardiovascolare durante la terapia e durante il follow up (in media 24 mesi), anche se non danno informazioni sul lungo termine. Allo scopo di comparare R-CHOP con R-COMP Mian et al.⁶¹ hanno condotto uno studio multicentrico retrospettivo su 364 pazienti dove il 60% ha ricevuto R-CHOP e la restante parte R-COMP. Non è stata fatta una valutazione degli effetti cardiovascolari ma della efficacia antitumorale dei due regimi. La CR è paragonabile tra i due gruppi ma i pazienti trattati con NPLD hanno avuto una *relapse free survival* sensibilmente più bassa e una PFS minore rispetto ai all'altro braccio. Anche la OS è risultata più bassa. Andando ad analizzare i dati nei pazienti che hanno ricevuto più di quattro cicli si osserva però che ad incidere su PFS e OS è stato il numero di cicli effettuati e non il tipo di regime, inoltre il gruppo R-COMP era composto da pazienti sensibilmente più anziani (età mediana di 76 anni vs 63) e di conseguenza con più malattie cardiovascolari (70% vs 40%). Gli autori hanno considerato R-COMP valido per la cura del DLBCL sottolineando l'utilità di un follow up più lungo per valutare la sopravvivenza dei pazienti.

Uno studio a due bracci è stato pubblicato nel 2016⁶². Si tratta di un trial multicentrico di fase II, randomizzato, condotto su 91 pazienti con più di 60 anni con DLBCL o con linfoma follicolare di grado 3b; 46 pazienti hanno ricevuto R-COMP e gli altri 45 R-CHOP. Tutti i pazienti avevano una LVEF baseline maggiore del 55%. L'endpoint principale dello studio era valutare la cardiotossicità subclinica osservando la percentuale di pazienti con un calo della LVEF sotto al 55% al termine della terapia e a quattro mesi e

⁶¹ "R-CHOP versus R-COMP: Are They Really Equally Effective?" Mian M et al. Clinical Oncology 2014

⁶² "R-COMP Vs. R-CHOP As First-Line Treatment for De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Patients Older Than 60 Years: Preliminary Results from a Prospective Randomized Phase 2 Study from the Spanish Group Geltamo" Sancho J et al. Blood 2016

dosando troponine e NT-pro-BNP durante e dopo il trattamento. Non si sono osservate differenze tra i due gruppi per quanto riguarda il calo della LVEF e il NT-pro-BNP; al contrario il gruppo trattato con R-CHOP ha mostrato una percentuale significativamente più alta di pazienti con aumento delle troponine al sesto ciclo e al termine della terapia. Sul piano dell'efficacia, la OR e CR sono state comparabili tra i due bracci.

R-COMP si dimostra dunque efficace e riduce la probabilità di aumento delle troponine, il cui significato clinico di marker precoce di disfunzione cardiaca deve essere però valutato in studi più ampi e con follow-up più lungo (in questo caso il follow-up mediano è stato di 16 mesi).

Peraltro, in questo studio R-COMP non ha inciso sulla percentuale di pazienti con calo della LVEF.

In sintesi, i lavori pubblicati fino ad ora hanno dimostrato l'incremento dell'aspettativa di vita nei pazienti con linfoma, l'aumento dell'età media nella popolazione generale, la presenza di

comorbidità, o di pregresse terapie cardiotossiche⁶³. In questa ottica, l'uso della NPLD si è dimostrata efficace dal punto di vista antitumorale e meno cardiotossica. Queste caratteristiche la rendono indicata nei pazienti anziani, fragili e con un elevato rischio cardiovascolare.

.

Scopo dello studio

L'obiettivo principale di questo studio retrospettivo a singolo centro è stato investigare la sicurezza cardiologica e l'efficacia antitumorale della NPLD nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare e con diagnosi di linfoma.

Pazienti e metodi

Sono stati presi in analisi tutti i pazienti sottoposti a terapia con NPLD dal 2012 al 2020 presso la Clinica Ematologica dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova e con i seguenti requisiti: diagnosi di LH o LNH e aver effettuato almeno una visita presso l'ambulatorio di cardio-oncologia della Clinica delle Malattie dell'Apparato

⁶³ "The more patients you treat, the more you cure: managing cardiotoxicity in the treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma, Leukemia & Lymphoma" Zinzani PL et al. Leukemia & Lymphoma 2015

Cardiovascolare. L' UFA (Unità Farmaci Antiblastici) ha fornito la lista dei pazienti trattati con NPLD ricavandoli dal software Tera80 in uso al San Martino. Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti a basso profilo di rischio cardiovascolare e non pretrattati con antracicline, che hanno ricevuto NPLD all'interno di protocolli clinici sperimentali (come il protocollo Cardiotox), poiché tale gruppo non è rappresentativo della popolazione che abitualmente riceve indicazione per NPLD. Abbiamo successivamente escluso tutti i pazienti con diagnosi diverse dai linfomi. La popolazione finale include 84 pazienti a medio-alto rischio di cardiotoxicità.

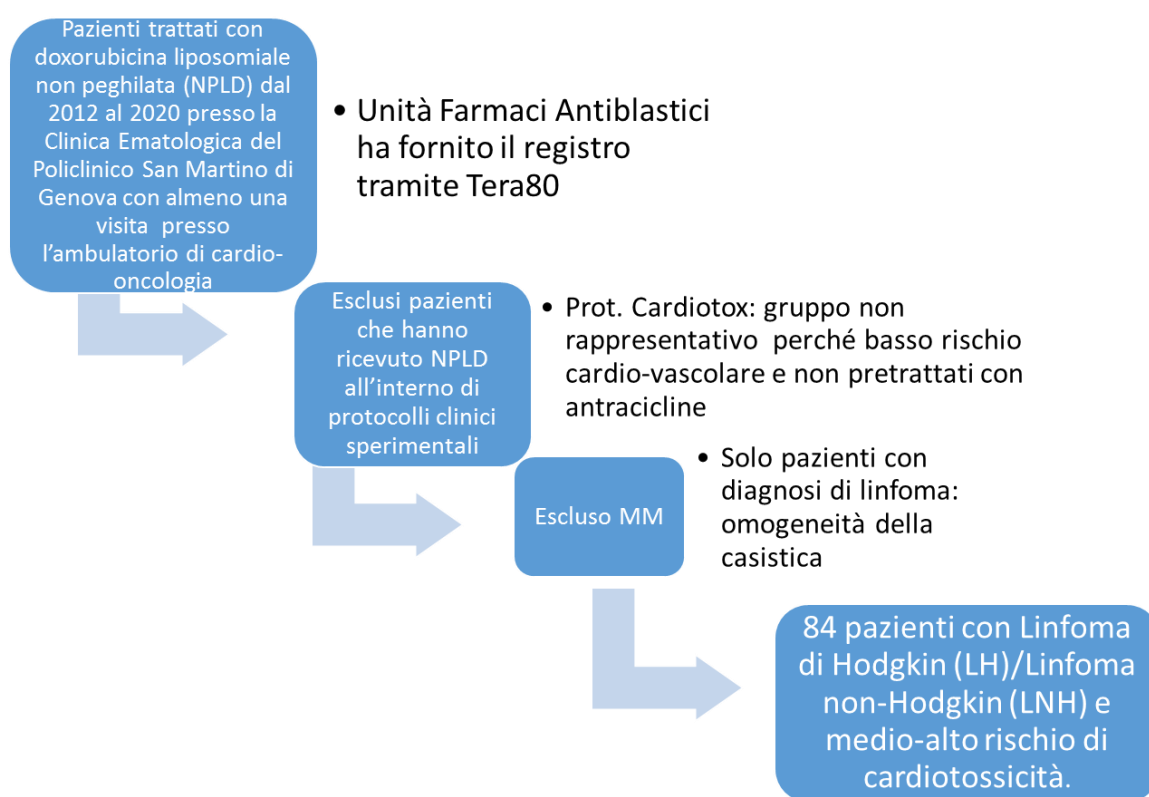


Figura 4. Selezione della popolazione in studio

Il 90% dei pazienti con LNH è stato trattato con lo schema R-COMP (ciclofosfamide 750 mg/m², giorno 1; vincristina 1.4 mg/m² dose massima 2 mg, giorno 1; NPLD 50 mg/m², giorno 1; prednisone 100 mg/giorno, giorni 1-5; rituximab 375 mg/m², giorno 3 del ciclo 1 e giorno 1 dei seguenti cicli) mentre il restante 10 % è stato trattato con R-mini-COMP, COMP, CODOX-IVAC con aggiunta di myocet, R-VMCOP-B, R-Myocet. I pazienti con LH sono stati trattati con lo schema MBVD (NPLD 25 mg/m²; bleomicina 10 mg/m²; vinblastina 6 mg/m²; dacarbazina 375 mg/m²). Le informazioni cliniche ematologiche

sono state raccolte attraverso la valutazione dei referti ambulatoriali della Clinica Ematologica e dai referti PET/TC mentre le informazioni cardiologiche sono state valutate retrospettivamente dal database dell'ambulatorio di cardio-oncologia e integrate con la revisione delle cartelle cliniche e dei referti cardiologici dei pazienti. Sono stati raccolti i dati di anamnesi ematologica e cardiologica: le patologie cardiovascolari preesistenti, i fattori di rischio cardiovascolare, comorbilità pneumologica, renale e endocrina, la terapia farmacologica cardiovascolare, delle dislipidemie e del diabete mellito. Sono stati registrati i dati obiettivabili dalle visite cardiologiche che constano di: auscultazione del cuore e del torace, ricerca di edemi declivi, rilevamento della pressione arteriosa, ECG a riposo ed ecocardiografia colordoppler.

Sono stati valutati il numero assoluto e la percentuale delle seguenti caratteristiche anamnestiche:

- Fattori di rischio: ipertensione, dislipidemia, familiarità per CAD (*coronary artery disease*), diabete mellito di tipo II, tabagismo in atto e storia di tabagismo, distiroidismo, insufficienza renale cronica, BPCO.
- Patologie cardiovascolari: IMA, coronaropatia stabile (SCAD), disfunzione ventricolare sinistra (LVEF<50), scompenso cardiaco, PAOD (*peripheral artery occlusive disease*), ictus, FA, BAV di secondo e terzo grado, pericardite/versamento pericardico, valvulopatia severa, TEP/TVP, altre patologie come l' aneurisma dell' aorta addominale (AAA) e l'aneurisma dell'aorta ascendente (AA ascendente).
- Farmaci assunti: pazienti in terapia anti-ipertensiva, beta-bloccanti, ACE-i/ARB, tiazidici, diuretici dell'ansa, MRA, CCB diidropiridinici, CCB non-diidropiridinici, altri antiipertensivi, ranolazina, ivabradina, digossina, altri antiaritmici, nitrati, statine, grassi omega, fibrati, ezetimibe, ASA, Clopidogrel, Ticagrelor/Prasugrel, anticoagulanti orali, EBPM, insulina, ipoglicemizzanti.

Per ogni visita cardiologica sono state registrate la data della visita, gli eventi cardiovascolari riferiti dal paziente o documentati avvenuti prima della visita, i valori di pressione arteriosa, frequenza cardiaca, presenza di anomalie del ritmo o morfologiche all'ECG, sintomatologia di scompenso classificata secondo classe NYHA, presenza di sintomi o segni di cardiopatia e alterazioni degli enzimi miocardici. I parametri ecocardiografici valutati per ogni visita sono: LVEF calcolata con metodica ecografica

bidimensionale Simpson, presenza di ipertrofia ventricolare o dilatazione, alterazioni valvolari prendendo in considerazione ogni grado di stenosi e le insufficienze almeno moderate. Abbiamo ritenuto le insufficienze lievi come non clinicamente significative nel contesto della cardiotossicità e della stratificazione del rischio cardiovascolare. Abbiamo inoltre riportato la funzione sistolica del ventricolo destro e il grado di pressioni polmonari (PAPS), la presenza di versamento pericardico, di masse cardiache. Sono state registrate anche la terapia farmacologica cardiovascolare effettuata al momento della visita e le modifiche apportate ad essa dal cardiologo.

Dal punto di vista ematologico i pazienti sono stati suddivisi per le diverse diagnosi di linfoma.

- LNH indolenti: linfoma follicolare (FL) e alla voce “altri” il linfoma mantellare (MCL), marginale (MZL) e *Splenic Diffuse red pulp B-cell lymphoma*.
- LNH aggressivi: linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), alla voce “altri” il *peripheral T cell lymphoma not otherwise specified* (PTCL NOS), il LNH B NOS, il *primary mediastinal B cell lymphoma* (PMBCL), il *T cell histiocyte rich large B cell lymphoma* (THRLBCL), la sindrome di Sézary.
- LH

I LNH aggressivi sono poi stati suddivisi per score di rischio in un gruppo a buona prognosi e uno a prognosi sfavorevole. A seconda del periodo in cui i pazienti sono stati valutati avevamo a disposizione lo score IPI o reIPI. Abbiamo considerato nella categoria a buona prognosi i pazienti IPI low e reIPI good. Abbiamo preso in considerazione il numero di cicli di NPLD effettuati e la dose complessiva somministrata in mg, la data di inizio e di fine delle terapie, i trattamenti chemioterapici precedenti, le ulteriori linee di trattamento per i pazienti con risposta non ottimale o progressione dopo NPLD. La pregressa esposizione ad antracicline convenzionali è stata considerata come fattore di rischio indipendente. Gli endpoint ematologici sono: ORR, PFS a 3 anni, OS a 3 anni. La risposta alla terapia (risposta completa, risposta parziale, progressione di malattia) valutata tramite PET/TC oppure clinicamente in caso di chiara evoluzione delle masse linfonodali o peggioramento dei sintomi, è stata considerata per il calcolo della ORR. La data di progressione di malattia definita in cartella è stata usata per il calcolo della PFS mentre la data di morte per la OS.

Per valutare la sicurezza dal punto di vista cardiologico abbiamo usato la percentuale di eventi cardiovascolari avvenuti durante e dopo le terapie e il profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti che hanno avuto l'evento. Abbiamo definito come eventi cardiovascolari: IMA, HF, LVD con LVEF<50% e LVEF<40% (indicate con LVD50 e LVD40), FA, SCAD, valvulopatia moderata e severa (VHD), crisi ipertensive (HTC). Per i pazienti che hanno avuto un evento cardiovascolare è stato valutato se questo abbia determinato o meno la cessazione delle terapie o la morte del paziente.

Risultati

Caratteristiche dei pazienti

Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte in tabella 2. Si tratta di 84 pazienti in totale, a prevalenza maschile (59%) e di età avanzata (mediana 71 anni) a cui è stata somministrata una media di 427 mg di NPLD. Sono presenti 15 LNH indolenti di cui 8 FL, 60 LNH aggressivi di cui 53 DLBCL e 9 LH. Abbiamo diviso i LNH aggressivi in una categoria a buona prognosi (26.7%) e a cattiva prognosi (73.3%) secondo gli score IPI e reIPI.

	n	%
Pazienti totali	84	100
M	50	59
F	34	41
	mediana	IQR
Età	71	63-75
	media	DS
Dose totale media (mg)	427	156.9
BSA (m²)	1.79	0.19
Numero di cicli	5.2	1.4
	n	%
Istotipo		
LNH indolenti totali	15	17.9
FL	8	9.5
Altri indolenti	7	8.3
LNH aggressivi totali	60	71.4
DLBCL	53	63.1
Altri aggressivi	7	8.3
LH	9	10.7
	n	%
Stadio Ann Arbor		
I-II	19	22.6
II-III	64	76.2

NV	1	1.2
Score prognostici	n	% su ogni categoria (FL, aggressivi, LH)
FL		
FLIPI low	1	12.5
FLIPI intermediate	0	0
FILPI high	7	87.5
LNH aggressivi		
IPI low risk/low-intermediate o relPI good	16	26.7
IPI high-intermediate/high o relPI intermediate/poor	44	73.3
LH		
Early	8	88.9
Advanced	1	11.1

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti

I fattori di rischio anamnestici sono riassunti in tabella 3. Il 76% dei pazienti ha almeno 1 fattore di rischio e il 44% almeno 2 fattori di rischio, di cui il più frequente è l'ipertensione arteriosa che è presente nel 52% dei pazienti. Un fattore di rischio indipendente è la pregressa esposizione alle antracicline che è presente in 7 pazienti su 84, pari all' 8.3% dei pazienti.

	n	%
Fattori di rischio anamnestici		
Almeno 1 fattore di rischio	64	76.2
Almeno 2 fdr	37	44
Ipertensione	44	52.4
Fumo	6	7.1
Ex fumatore	29	34.5
DM tipo 2	10	11.9
Dislipidemia	22	26.2
Famigliarità per CAD	7	8.3
BPCO	2	2.4
Insufficienza renale cronica	2	2.4
Distiroidismo	5	5.9
Pregressa esposizione ad antracicline	7	8.3

Tabella 3. Fattori di rischio anamnestici

Il 30.9% dei pazienti aveva almeno una patologia cardiovascolare in anamnesi (vedi tabella 4) di cui la più frequente è l'IMA, presente nel 10.7%. Per quanto riguarda le terapie cardiovascolari (tabella 5) , il 39.3% dei pazienti era in terapia antiipertensiva, dato che

differisce dalla percentuale di pazienti effettivamente ipertesi (52.4%), segno che non tutti i pazienti erano in trattamento.

	n	%
Patologie CV preesistenti		
Almeno 1 patologia CV	26	30.9
IMA	9	10.7
Coronaropatia stabile (SCAD)	2	2.4
Disfunzione ventricolare sinistra (LVEF<50)	3	3.6
Scopenso cardiaco	0	0
PAOD	3	3.6
Ictus	4	4.8
FA	7	8.3
BAV	1	1.2
Pericardite/versamento pericardico	1	1.2
Valvulopatia severa	1	1.2
TEP/TVP	3	3.6
Altro (AAA, AA ascendente)	3	3.6

Tabella 4. Patologie cardiovascolari preesistenti

	n	%
Farmaci assunti		
In terapia antiipertensiva	33	39.3
Beta-bloccanti	16	19
Ace-i/ARB	21	25
Tiazidici	8	9.5
Diuretici dell'ansa	3	3.6
MRA	1	1.2
CCB diidropiridinici	12	14.3
CCB non-diidropiridinici	0	0
Altri antiipertensivi	2	2.4
Ranolazina	0	0
Ivabradina	0	0
Digossina	0	0
Altri antiaritmici	1	1.2
Nitrati	0	0
Statine	9	10.7
Grassi omega	2	2.4
Fibrati	0	0
Ezetimibe	0	0
ASA	16	19
Clopidogrel	3	3.6
Ticagrelor/Prasugrel	0	0
Anticoagulanti orali	3	3.6
EBPM	13	15.5
Insulina	3	3.6
Ipoglicemizzanti	5	5.9

Tabella 5. Terapie cardiovascolari in anamnesi

Per 46 pazienti è stata richiesta una visita cardiologica presso l'ambulatorio specialistico di cardio-oncologia prima di iniziare NPLD, 56 pazienti hanno effettuato più di una visita cardiologica parallelamente ai controlli clinici ematologici. In media sono state effettuate 1.8 visite per paziente.

Sicurezza

Il follow-up medio è stato di 26 mesi (mediano 19 mesi, IQR 10-37). Dalle visite è emerso che 10 pazienti hanno avuto eventi cardiologici, pari all' 11.9 % del totale. Si tratta di 6 maschi e 4 femmine, tutti con età maggiore di 70 anni (range 70-83) e gli eventi sono così suddivisi: 6 HF, 1 LVD50, 1 SCAD, 1 IMA e 1 HTC. Di questi 4 sono eventi tardivi, cioè avvenuti dopo i 3 mesi dall'inizio delle terapie mentre 6 sono eventi precoci. Quattro eventi sono avvenuti prima del termine dei cicli di terapia e nessuno di questi ha causato l'interruzione delle terapie o la morte del paziente. Tra questi un paziente era stato pretrattato con antracicline. La seguente tabella (tab.6) riassume le caratteristiche dei pazienti che hanno avuto un evento.

Evento CV	Tempo tra inizio terapia e evento (mesi). Precoce se <3 mesi	Età all'inizio delle terapie	M/F	Istotipo	Score di rischio	FR anamnestici	Pregresse malattie cv	Dose totale (mg)	Pregressa esposizione ad antracicline	Interruzione NPLD a causa dell'evento	Dettagli cardiologici
SCAD	18.8 Evento tardivo	73	M	DLBCL	good	Ex fumatore, familiarità per CAD	nessuna	582	no	/	Dispnea e angina; CAD subcritica a TC coronarica e controllo coronarografico. Terapia medica
LVD 50	5.8 Evento precoce	77	M	DLBCL	poor	nessuno	IMA	543	no	/	LVEF 45% al controllo un mese dopo la fine della terapia. Assente però dato di LVEF basale
HF	29.3 Evento tardivo	73	M	PTCL NOS (aggr)	poor	Ipertensione, ex fumatore, dislipidemia	FA, AAA	483	no	/	Ipoteso, edemi declivi, HFpEF
HF	1.3 Evento precoce	81	M	DLBCL	good	Ipertensione, ex fumatore	FA	365	no	no	HF valvolare, peggioramento di insufficienza mitralica di possibile origine funzionale

HF	2.9 Evento precoce	81	M	DLBCL	poor	Ipertensione, ex fumatore, dislipidemia	FA	543	No	no	Recidiva di FA, HFpEF in paziente che alla visita di avvio mostrava ipertrofia del ventricolo sinistro.
HF	5.5 Evento precoce	70	F	DLBCL	poor	nessuno	nessuna	483	Si (R-CHOP)	/	HFpEF
IMA	34.5 Evento tardivo	79	M	LH	advanced	Ipertensione, ex fumatore	nessuna	200	no	/	IMA in paziente che al controllo durante la terapia mostrava stenosi aortica moderata e ipertrofia del ventricolo sinistro
FA, HF, VHD, LVD 40	34.2 Evento tardivo	74	F	DLBCL	poor	distiroidismo	nessuna	444	no	/	FA, HFref in paziente con insufficienza mitralica riscontrata prima dell'inizio delle terapie; sostituzione protesica della valvola
HTC	1.8 Evento precoce	78	F	LH	early	dislipidemia	nessuna	355	no	no	Crisi ipertensiva

HF	5.3	83	F	DLBCL	poor	Ipertensione, dislipidemia, distiroidismo	SCAD, FA	136	no	no	HFpEF in paziente con FA cronica e peggiornamento ipertensione polmonare
	Evento precoce										

Tabella 6. Eventi cardiovascolari avvenuti durante o dopo le terapie e caratteristiche dei pazienti.

Efficacia

Nel gruppo dei LNH aggressivi a buona prognosi l'ORR è stata del 93.7% dove 13 su 16 hanno avuto una CR e 2 una PR. Nel gruppo dei LNH aggressivi a prognosi sfavorevole l'ORR è stata dell' 81.8% dove 35 su 44 hanno ottenuto la CR e 1 la PR. Gli indolenti hanno avuto una ORR di 66.6% (5 CR e 5 PR su 15) e i LH dell' 88.9% di cui 6 CR e 1 PR su 9 pazienti. La tabella 7 riassume questi dati.

	n	%
Risposte totali		
Risposta completa	59	71.1
Risposta parziale	10	12
Progressione di malattia	11	13.3
Morte precoce	3	3.6
		ORR=83.1%
	n	%
Risposte LNH aggressivi good		
Risposta completa	13	81.2
Risposta parziale	2	12.5
Progressione di malattia	1	6.3
Morte precoce	0	0
		ORR=93.7%
Risposta LNH aggressivi poor		
Risposta completa	35	79.5
Risposta parziale	1	2.3
Progressione di malattia	7	15.9
Morte precoce	1	2.3
		ORR=81.8%
Risposta LNH indolenti		
Risposta completa	5	33.3
Risposta parziale	5	33.3
Progressione di malattia	3	20
Morte precoce	1	6.7
NV	1	6.7
		ORR=66.6%
Risposta LH		
Risposta completa	6	66.7
Risposta parziale	2	22.2
Progressione di malattia	0	0
Morte precoce	1	11.1
		ORR=88.9%

Tabella 7. Risposte e ORR

Abbiamo riportato la PFS e la OS nei grafici 1 e 2.

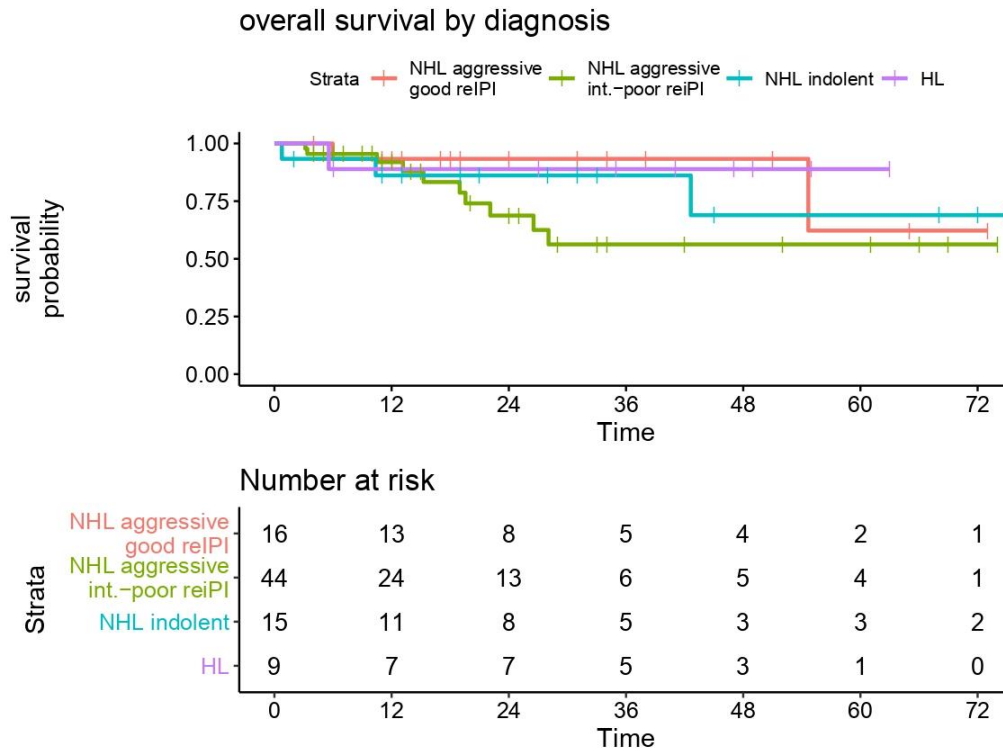


Grafico 1. Overall survival divisa per i quattro gruppi

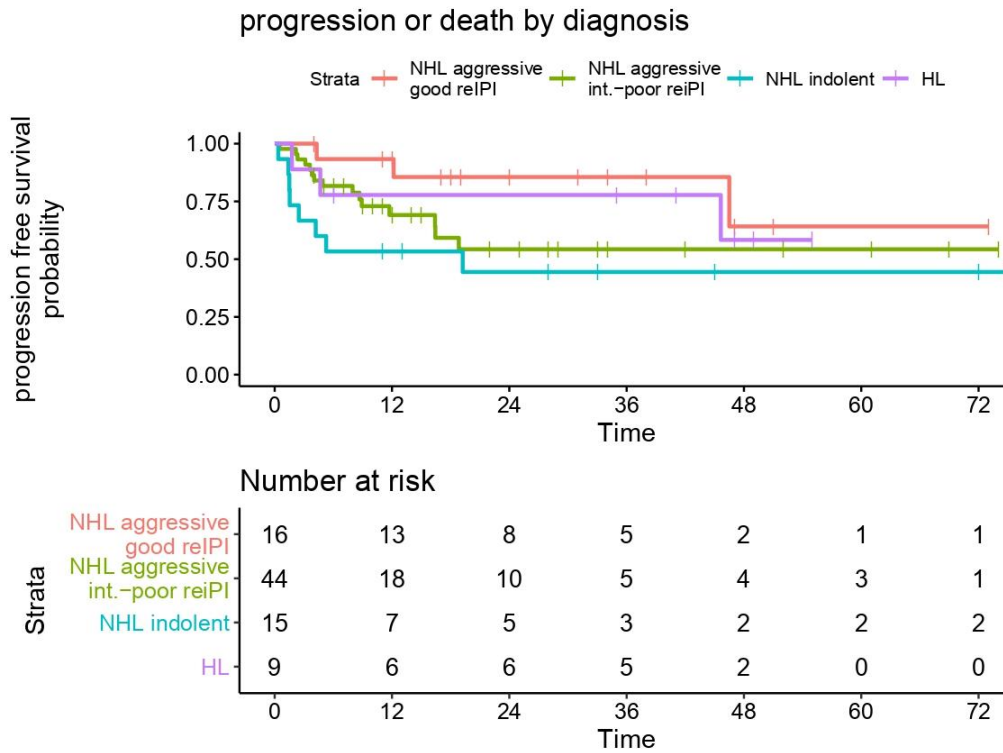


Grafico 2. Progression-free survival divisa per i quattro gruppi

I risultati di OS a 3 anni e PFS a 3 anni sono i seguenti:

- LNH aggressivi a buona prognosi: PFS 86% [CI 95% 0.688-1.000], OS 93% [CI 95% 0.815-1.000]
- LNH aggressivi a cattiva prognosi: PFS 54% [CI 95% 0.382-0.770], OS 56% [CI 95% 0.380-0.833]
- LNH indolenti: PFS 44% [CI 95% 0.246-0.805], OS 86% [CI 95% 0.700-1.000]
- LH: PFS 78% [CI 95% 0.549-1.000], OS 89% [CI 95% 0.706-1.000]

Discussione

Lo scopo di questo studio era indagare l'efficacia e la sicurezza della NPLD nei pazienti con linfoma. La popolazione era anziana, con età mediana di 71 anni e con un rischio cardiovascolare medio-alto. Dei 10 pazienti che hanno avuto un evento cardiovascolare, solo 7 rientrano strettamente nello spettro della tossicità delle antracicline (6 HF e 1 LVD asintomatica). Gli eventi sono avvenuti in una popolazione dove l'età mediana era di 77.5; come si può vedere nella tabella 6 si trattava di pazienti di pazienti dall'elevato profilo di rischio cardiovascolare. Tra i pazienti che hanno avuto HF figuravano: 1 pregressa SCAD, 2 IM riscontrate prima dell'inizio delle terapie, 1 pregressa esposizione alle antracicline liposomiali, 1 ipertrofia del ventricolo sinistro con FA cronica dove lo scompenso era associato a recidiva di FA. La LVD riscontrata si è presentata in un paziente con pregresso IMA di cui non è presente il dato basale di LVEF, motivo per cui non possiamo essere sicuri che la LVEF fosse ridotta prima di iniziare le terapie. La percentuale di pazienti con eventi cardiovascolari è inferiore rispetto a quella di altri studi retrospettivi che hanno incluso pazienti con caratteristiche simili a quelle della nostra popolazione⁵⁹ e a differenza di questi nessun evento ha causato l'interruzione delle terapie o la morte del paziente. In questo studio il 7.1% dei pazienti ha avuto un HF mentre l'incidenza di HF nei pazienti trattati con doxorubicina convenzionale, a dose cumulativa di 400mg è del 3-5%. Dobbiamo però considerare che la dose media in questo studio è stata di 427 mg e soprattutto che negli studi condotti sulle antracicline convenzionali vengono esclusi i pazienti ad alto rischio cardiovascolare, anziani e pretratti⁵⁶.

Per selezionare una popolazione di pazienti che avessero almeno una visita cardiologica abbiamo escluso coloro che non hanno necessitato dell'intervento del cardiologo, quindi senza eventi o con problematiche non meritevoli di visita specialistica. Questo potrebbe rappresentare un bias di selezione a sfavore della NPLD in quanto viene sottostimata la bassa incidenza di eventi cardiovascolari.

Dal punto di vista ematologico i dati di ORR, OS e PFS sono sovrapponibili a quanto pubblicato in letteratura⁶¹ ed alla esperienza della Clinica Ematologica.

Conclusione

Il nostro studio conferma altri lavori⁵⁷⁻⁶¹ che hanno dimostrato che la NPLD ha un accettabile profilo di rischio cardiovascolare nei pazienti ad alto rischio di cardiotoxicità. Ricorrendo alla NPLD è stato possibile curare con antracicline pazienti che sarebbero stati esclusi da questo trattamento. Tutti sono riusciti a terminare le terapie, non ci sono stati morti per cause cardiologiche e gli eventi sono stati tutti gestibili. Un elemento importante è che l'utilizzo di questo farmaco ha evitato un eccessivo carico assistenziale: non è stato necessario un continuo monitoraggio cardiologico (1.8 visite per paziente). Si può dunque contare di più sulla sicurezza del farmaco che sulla messa in opera di risorse ospedaliere.

Dal punto di vista ematologico l'uso della NPLD non sembra modificare l'efficacia antineoplastica della doxorubicina convenzionale.

Bibliografia

1. World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. 2018
2. de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):193-203.
3. Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1122-1130.
4. Gruppo di lavoro cardio-oncologia 2019 AIOM-AICO-ARCA-ICOS-SIAARTI-SIBioC-SIE. Cardio-oncologia 2019. *Raccomandazioni pratiche AIOM.*

5. 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) [published correction appears in *Eur Heart J*. 2016 Dec 24;:]. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801.
6. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1063-1093.
7. 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) [published correction appears in *Eur Heart J*. 2016 Dec 24;:]. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801.
8. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol*. 2014;32(20):2159-2165.
9. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3859-3865.
10. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2900-2902.
11. Cameron D, Brown J, Dent R, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):933-942.
12. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Congestive heart failure risk in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(4):748-762.
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) [published correction appears in *Eur Heart J*. 2016 Dec 24;:]. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801.

14. Russel et al. Serial Echocardiographic Assessment of Patients (Pts) with Relapsed Multiple Myeloma (RMM) Receiving Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) Vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd): A Substudy of the Phase 3 Endeavor Trial (NCT01568866). *Blood* 2015

15. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med*. 1981;141(6):758-763.

16. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:47. Published 2014 Sep 4.

17. Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, et al. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. *Ann Oncol*. 2014;25(5):1059-1064.

18. Pasvolsky, O., Leader, A., Iakobishvili, Z. et al. Tyrosine kinase inhibitor associated vascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *Cardio-Oncology* **1**, 5 (2015).

19. Cameron D, Brown J, Dent R, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):933-942.

20. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab [published correction appears in *J Natl Cancer Inst*. 2008 Jan 16;100(2):156] [published correction appears in *J Natl Cancer Inst*. 2008 May 7;100(9):685]. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(16):1232-1239.

21. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3466-3473.

22. Emily et al. Hypertension Induced by Vascular Endothelial Growth Factor Signaling Pathway Inhibition: Mechanisms and Potential Use as a Biomarker. *Semin Nephrol.* 2010 Nov
23. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2001;19(18):3852-3860.
24. Informazioni tratte da *Riassunto delle caratteristiche del prodotto* di AIFA, per ognuno dei farmaci citati.
25. Bertram G. Katzung. *Basic and clinical pharmacology 14th edition 2018* pag 964-965
26. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710-717.
27. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer [published correction appears in *J Clin Oncol* 1992 May;10(5):867]. *J Clin Oncol.* 1992;10(1):117-127.
28. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97(11):2869-2879.
29. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):893-911.
30. Hequet O, Le QH, Moullet I, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1864-1871.
31. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710-717.
32. Menna P, Salvatorelli E, Minotti G. Cardiotoxicity of antitumor drugs. *Chem Res Toxicol.* 2008;21(5):978-989.
33. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA.* 1991;266(12):1672-1677.
34. Tini G, Sarocchi M, Tocci G, et al. Arterial hypertension in cancer: The elephant in the room. *Int J Cardiol.* 2019;281:133-139.

35. Armenian SH, Sun CL, Francisco L, et al. Late congestive heart failure after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2008;26(34):5537-5543.
36. Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1122-1130.
37. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(17):1293-1305.
38. Chen J et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer". *J Am Coll* 2012
39. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3808-3815.
40. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355-2362.
41. Gulati et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol". *Eur Heart J* 2016
42. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-2481.
43. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*. 2018;94:126-137.

44. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-e239.
45. 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.
46. Marty M, Espié M, Llombart A, et al. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006;17(4):614-622.
47. Nota AIFA Cardioxane, 2012
48. Menna P, Salvatorelli E. Primary Prevention Strategies for Anthracycline Cardiotoxicity: A Brief Overview. *Chemotherapy*. 2017;62(3):159-168. doi:10.1159/000455823
49. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*. 2004;56(2):185-229.
50. Salvatorelli E, Menna P, Minotti G: Pharmacology of cardio-oncology” *Cancer and the Heart*. 2017
51. Drummond DC, Meyer O, Hong K, Kirpotin DB, Papahadjopoulos D. Optimizing liposomes for delivery of chemotherapeutic agents to solid tumors. *Pharmacol Rev*. 1999;51(4):691-743.
52. Schmitt CJ, Dietrich S, Ho AD, Witzens-Harig M. Replacement of conventional doxorubicin by pegylated liposomal doxorubicin is a safe and effective alternative in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma patients with cardiac risk factors. *Ann Hematol*. 2012;91(3):391-397. 53.
53. Harris L et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma” . *Cancer* 2002

54. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;328(14):1002-1006.
55. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235-242.
56. Linschoten M, Kamphuis JAM, van Rhenen A, et al. Cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with first-line cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or CHOP with rituximab (R-CHOP): a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020;7(4):e295-e308.
57. Luminari S, Montanini A, Caballero D, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin (MyocetTM) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the phase II EUR018 trial. *Ann Oncol.* 2010;21(7):1492-1499.
58. Dell'Olio M, Scalzulli RP, Sanpaolo G, et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin (Myocet[®]) in patients with poor-risk aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(7):1222-1229.
59. Rohlfsing S et al. Nonpegylated Liposomal Doxorubicin as a Component of R-CHOP Is an Effective and Safe Alternative to Conventional Doxorubicin in the Treatment of Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Preexisting Cardiac Diseases?'. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2015
60. Luminari S, Viel E, Ferreri AJM, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin combination regimen in patients with diffuse large B-cell lymphoma and cardiac comorbidity. Results of the HEART01 phase II trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *Hematol Oncol.* 2018;36(1):68-75.
61. Mian M, Wasle I, Gamerith G, et al. R-CHOP versus R-COMP: are they really equally effective?. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014;26(10):648-652.

62. Sancho J et al. R-COMP Vs. R-CHOP As First-Line Treatment for De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Patients Older Than 60 Years: Preliminary Results from a Prospective Randomized Phase 2 Study from the Spanish Group Geltamo. *Blood* 2016

63. Zinzani PL, Federico M, Oliva S, et al. The more patients you treat, the more you cure: managing cardiotoxicity in the treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(1):12-25.

Ringraziamenti

Ringrazio il prof. Porto per aver accettato di farmi da relatore e il prof. Spallarossa, correlatore di questa tesi, che con la sua grande esperienza nel campo della cardi-oncologia mi ha aiutato nell'interpretare i dati. Un grande ringraziamento va al Dr. Matteo Sarocchi che è stato fondamentale nella scrittura di questa tesi: senza di lui non avrei neanche saputo da dove iniziare. Ringrazio gli specializzandi dell'ambulatorio di cardi-oncologia per avermi spiegato la cardiologia e in generale tutti coloro che mi hanno insegnato qualcosa di medicina: professori, medici, specializzandi.

Voglio ringraziare la mia famiglia: mio fratello che stimo infinitamente, mia madre la cui positività mi rende felice, mio padre con cui ho vissuto questi anni che anche lui ha contribuito a rendere indimenticabili. Tutto ciò che devo a loro e che provo per loro non è riassumibile in poche righe; mi limiterò a scrivere che sono le persone più importanti della mia vita. Un ringraziamento anche a tutti gli altri parenti a cui voglio bene.

Ringrazio Genova, il suo mare e le persone che ho incontrato qui: le CdM e le serate con loro me le porterò nel cuore per sempre (e forse anche nel fegato). Grazie ragazzi, vi voglio bene.

Grazie Robi per la persona stupenda che sei. Grazie, grazie e ancora grazie.

Grazie alle balotte di Bologna e di Spina. Non abbiamo mai smesso di frequentarci dopo il mio trasferimento a Genova e per questo vi voglio bene a tutti regaz. Ci si becca in centro, a palazzo o in spiaggia.

Grazie ai Borthakur che mi hanno ospitato a Houston, un'esperienza breve ma che non dimenticherò.

Per ultimo, grazie a me. Non sarò stato lo studente migliore di tutti ma ciò che ho fatto l'ho fatto con passione e interesse e di questo ne vado fiero.

Forza Virtus.