



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Tesi di Laurea in Medicina e Chirurgia**

**“La dislipidemia nel paziente oncologico: un problema  
sommerso. L’esperienza dell’Ospedale Policlinico San  
Martino”**

**Relatore**

Chiar.mo Prof. Italo Porto

**Correlatore**

Prof. Paolo Spallarossa

**Candidato**

Alberto Boveri

*anno accademico 2022/2023*



## Sommario

<b>ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>5</b>
<b>COLESTEROLO E ATEROSCLEROSI</b> .....	<b>5</b>
<i>Caratteristiche e metabolismo del colesterolo</i> .....	<b>5</b>
<i>Meccanismi patogenetici coinvolti nella patologia     aterosclerotica</i> .....	<b>6</b>
<i>Cause e fattori di rischio cardiovascolare: Studio     INTERHEART e INTERSTROKE</i> .....	<b>9</b>
<i>Stratificazione del rischio cardiovascolare secondo le linee     guida ESC</i> .....	<b>10</b>
<i>Farmaci ipolipemizzanti</i> .....	<b>14</b>
<b>DEFINIZIONE DEL RISCHIO CARDIONCOLOGICO E SCREENING PRE-TERAPIA</b> .....	<b>17</b>
<i>Definizione di Cardio-oncologia</i> .....	<b>17</b>
<i>Complicanze cardiovascolari legate ai vari trattamenti     antitumorali</i> .....	<b>17</b>
<i>Stratificazione del rischio di sviluppare cardio-tossicità</i> .....	<b>19</b>
<i>Indicazioni al monitoraggio cardiovascolare a seconda della     categoria di rischio di sviluppare cardio-tossicità</i> .....	<b>21</b>
<i>Valutazione del rischio cardiovascolare prima dell'inizio della     terapia antitumorale</i> .....	<b>23</b>
<b>CARDIO-ONCOLOGIA E PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE</b> .....	<b>26</b>
<i>Prevenzione e trattamento dei fattori di rischio     cardiovascolare nel paziente oncologico</i> .....	<b>26</b>
<b>OBIETTIVI DELLO STUDIO</b> .....	<b>29</b>
<b>MATERIALE E METODI</b> .....	<b>30</b>
<b>RISULTATI</b> .....	<b>33</b>
<b>CONCLUSIONI</b> .....	<b>41</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>43</b>

## **ABSTRACT**

**Introduzione.** Il controllo del profilo lipidico è considerato prioritario dalle linee guida ESC, anche nei pazienti oncologici, soprattutto in quelli a rischio cardiovascolare elevato.

**Obiettivi.** Valutare il rischio cardiovascolare (CVR) e il rispetto dei target di colesterolo, con il conseguente impatto sugli eventi cardiovascolari.

**Materiali e metodi.** Abbiamo analizzato retrospettivamente 549 pazienti oncologici, inviati da 4 divisioni oncologiche e 2 ematologiche dell'Ospedale Policlinico San Martino. I pazienti sono stati stratificati per il CVR in 4 categorie (molto alto, alto, intermedio, basso) integrando lo SCORE2 e lo SCORE2OP secondo le linee guida ESC 2021. Sono stati inoltre registrati i CVE verificati durante le visite successive.

**Risultati.** Su 549 pazienti, la percentuale di quelli con CVR molto alto, alto, moderato e basso era rispettivamente 34%, 22%, 10% e 34%. Solo 282 (51%) pazienti conoscevano il proprio valore di colesterolo LDL. Tra i pazienti il cui valore LDL era noto, solo 56 (20%) avevano il colesterolo a target. Nel gruppo con CVR molto alto e alto, la percentuale dei pazienti con LDL a target era particolarmente bassa (12% e 5% rispettivamente). Durante il follow up gli eventi cardiovascolari, nel gruppo di rischio molto alto, alto, moderato, basso, erano rispettivamente 9 (5%), 2 (2%), 0 (0%) e 2 (2%). L'analisi longitudinale (curve Kaplan-Meier) suggerisce come l'incidenza di CVE fosse 4 volte più elevata nei pazienti che non avevano LDL a target.

**Conclusioni.** Il 56% dei pazienti oncologici è a rischio cardiovascolare alto e molto alto. Circa la metà non conosce il proprio valore di LDL e dei pazienti con LDL noto, un numero esiguo raggiunge il target desiderato. Infine, vi è un incremento degli eventi cardiovascolari in coloro che presentano un valore non a target di colesterolo LDL.

# **INTRODUZIONE**

## **COLESTEROLO E ATEROSCLEROSI**

### **Caratteristiche e metabolismo del colesterolo**

Il colesterolo è una molecola organica appartenente alla classe dei lipidi, in particolare, degli steroli. È pressoché insolubile nell'acqua e, perciò, si trova esclusivamente all'interno delle membrane cellulari e di altri complessi lipidici e/o lipoproteici, come le lipoproteine. Quest'ultime sono costituite da colesterolo esterificato e non esterificato, trigliceridi, fosfolipidi e componenti proteici denominati apolipoproteine che agiscono come componenti strutturali, ligandi per il legame col recettore cellulare e come attivatori o inibitori enzimatici. Nel sangue sono presenti 6 lipoproteine principali: chilomicroni, VLDL, IDL, LDL, Lp(a) e HDL. A livello delle membrane cellulari, il colesterolo interagisce con i fosfolipidi e gli sfingolipidi di membrana, aumentandone la rigidità e riducendone la permeabilità all'acqua e agli ioni.<sup>1</sup>

Le cellule si procurano colesterolo tramite due fonti: sintesi endogena e assorbimento da alimenti introdotti con la dieta. Nell'essere umano, il fegato è l'organo responsabile della sua produzione, sintetizzando circa 1 grammo di colesterolo al giorno.<sup>2</sup> Nel lume intestinale, il colesterolo si lega ai sali biliari ed è trasportato da Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) attraverso la membrana a spazzola degli enterociti. NPC1L1 è un recettore sensibile al colesterolo che è in grado di favorire l'assorbimento della maggior parte del colesterolo introdotto con la dieta. All'interno dell'enterocita, il colesterolo è esterificato dall'enzima acetil-CoA acetiltransferasi (ACAT2) e assemblato in chilomicroni, un tipo di lipoproteina ricca in trigliceridi con un core centrale costituito da esteri di colesterolo e che presenta in superficie l'apolipoproteina B48. Una volta prodotti, i chilomicroni vengono secreti nello spazio intercellulare, migrano verso la lamina propria ed entrano nei vasi chiliferi del sistema linfatico in modo tale da essere trasportati nella circolazione sistemica attraverso il dotto toracico.<sup>3</sup> Nei capillari del tessuto adiposo e muscolare, l'apolipoproteina C-II, presente sui chilomicroni, attiva la lipoprotein-lipasi endoteliale per convertire il 90% dei trigliceridi dei chilomicroni in acidi grassi e glicerolo, che vengono quindi internalizzati dagli adipociti, i quali producono nuovamente trigliceridi e li depositano, e dalle cellule muscolari, che, attraverso un processo di beta ossidazione, ricavano energia.

I residui di chilomicroni ricchi di esteri di colesterolo vengono assorbiti dal fegato e i loro componenti vengono incorporati nelle particelle VLDL appena sintetizzate. Infatti, i lipidi sintetizzati dal nostro organismo vengono inseriti nelle VLDL prodotte a livello epatico. Le VLDL, dopo aver raggiunto la circolazione sistemica e aver ceduto trigliceridi ai tessuti periferici, diventeranno lipoproteine a densità intermedia (IDL) e attraverso l'azione della lipasi epatica (HL) genereranno le lipoproteine a bassa densità (LDL). Queste lipoproteine possono essere ulteriormente catabolizzate dalle lipasi, un processo che ne aumenta la densità. Inoltre, le VLDL e le LDL possono anche essere arricchite di colesterolo dalla proteina di trasferimento dell'estere del colesterolo (CETP), che trasferisce gli esteri

del colesterolo dalle lipoproteine ad alta densità (HDL). Il ciclo si conclude con la ricaptazione delle LDL a livello epatico oppure, qualora un tessuto avesse bisogno di colesterolo, con la captazione delle LDL nel tessuto.

### **Meccanismi patogenetici coinvolti nella patologia aterosclerotica**

L'alterato metabolismo del colesterolo porta alla dislipidemia e all'aterosclerosi prematura. L'aterosclerosi è la base patogenetica delle malattie coronariche, cerebrali e del sistema vascolare periferico, ed è al primo posto nel mondo occidentale fra le cause di morbilità e mortalità, dove causa circa la metà dei decessi.<sup>4</sup> La probabilità di insorgenza dipende dalla combinazione di fattori di rischio acquisiti (ipercolesterolemia, ipertensione, fumo di sigaretta, diabete mellito) ed ereditari (per esempio, mutazione nel gene per il recettore delle LDL). In particolare, l'ipercolesterolemia rappresenta il principale fattore di rischio per l'aterosclerosi: anche in assenza di ulteriori fattori di rischio, infatti, è in grado di innescare lo sviluppo delle lesioni.

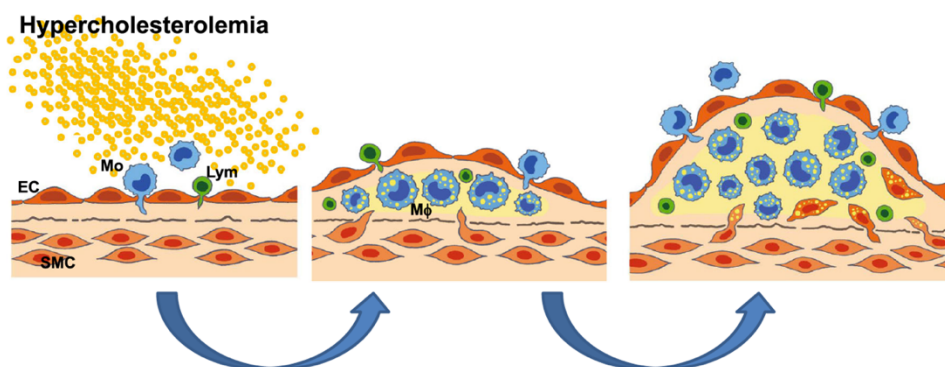
L'aterosclerosi viene considerata una risposta infiammatoria cronica e riparativa della parete arteriosa a un danno a carico dell'endotelio. La progressione della lesione avviene per via delle interazioni tra lipoproteine modificate, macrofagi derivati da monociti, linfociti T e cellule endoteliali e muscolari lisce della parete arteriosa.

Un evento importante che precede la formazione della lesione aterosclerotica è l'accumulo di lipoproteine contenenti apoB, principalmente LDL, nello spazio sub endoteliale. Tutte le lipoproteine contenenti ApoB con un diametro inferiore ai 70 nm, possono attraversare la barriera endoteliale, specialmente in presenza di disfunzione della stessa, all'interno della quale possono rimanere intrappolate dopo l'interazione con strutture extracellulari come i proteoglicani. Queste lipoproteine sono suscettibili di modifiche attraverso processi di ossificazione e di acetilazione, che potenziano le loro azioni pro-infiammatorie. Nelle fasi iniziali, l'accumulo di lipoproteine peggiora la disfunzione endoteliale che è caratterizzata dall'espressione di molecole di adesione e dall'aumento della permeabilità dello strato endoteliale. Questi cambiamenti portano a una maggior adesione, ritenzione e migrazione delle cellule immunitarie nello spazio sotto endoteliale. Una delle prime risposte cellulari nel processo aterosclerotico è il reclutamento focale di monociti e, in misura minore, linfociti T. La persistenza di questa risposta cellulare sembra essere alla base della progressione di malattia. I neutrofili sono rari nell'aterosclerosi non complicata, mentre sono stati descritti nelle placche trombotiche coronariche, probabilmente reclutati in risposta alla rottura di placca.<sup>5</sup>

All'interno dell'intima, i monociti si differenziano in macrofagi e interiorizzano le lipoproteine aterogeniche tramite i cosiddetti recettori scavenger, di cui SR-A e CD36 hanno dimostrato di svolgere ruoli quantitativamente significativi nell'aterosclerosi sperimentale. L'internalizzazione di massive quantità di esteri del colesterolo da parte dei macrofagi comporta la loro trasformazione in cellule schiumose, le quali rappresentano un segno distintivo sia dell'aterosclerosi precoce che tardiva. Con la continua fornitura di lipoproteine aterogeniche, i macrofagi si ingolfano di lipidi fino

all'apoptosi perché, contrariamente ai recettori LDL espressi a livello epatico, i recettori scavenger non sono down-regolati dall'accumulo intracellulare di colesterolo. La morte di macrofagi per apoptosi e necrosi contribuisce alla formazione di un nucleo morbido e destabilizzante ricco di lipidi all'interno della placca. Poiché la crescita della placca aterosclerotica nel corso del tempo dipende dalla ritenzione delle lipoproteine contenenti ApoB, la dimensione della placca aterosclerotica sarà determinata sia dalla concentrazione del colesterolo LDL circolante e delle altre lipoproteine contenenti ApoB, sia dalla durata totale di esposizione a queste lipoproteine. Perciò, il processo aterosclerotico totale di una persona è probabilmente proporzionale all'esposizione cumulativa a queste lipoproteine.<sup>6</sup> Quindi, il rischio di sperimentare un evento cardiovascolare acuto aumenta rapidamente quanto più le lipoproteine contenenti ApoB vengono ritenute e quanto più aumenta il processo aterosclerotico. Ciò fornisce la motivazione per incoraggiare a uno stile di vita sano per mantenere bassi i livelli di lipoproteine contenenti ApoB per tutta la vita, per rallentare la progressione dell'aterosclerosi; ciò spiega anche la motivazione per raccomandare il trattamento per abbassare il colesterolo LDL e altre lipoproteine contenenti ApoB, sia per la prevenzione primaria che per la prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari.<sup>6</sup>

Le placche aterosclerotiche possono essere stabili o instabili. Le placche stabili regrediscono, restano stabili o si accrescono lentamente nell'arco di decenni fino a causare stenosi od occlusione. Le placche instabili si caratterizzano per la presenza di un grosso core lipidico, un cappuccio fibroso sottile, elevata densità di macrofagi e poche cellule muscolari lisce; esse possono andare incontro a erosione spontanea, fissurazione o rottura, causando trombosi acuta, occlusione e infarto molto prima di provocare stenosi emodinamicamente significativa. La maggior parte degli eventi clinici deriva da placche instabili, che spesso non sono emodinamicamente significative; pertanto, la stabilizzazione della placca può essere un modo per ridurre la morbilità e la mortalità.



*Figura 1 - Schema semplificato degli eventi cellulari iniziali durante la patogenesi dell'aterosclerosi. I fattori di rischio, come l'ipercolesterolemia (puntini gialli), possono up-regolare le molecole di adesione delle cellule endoteliali (EC), ciò porta all'adesione di monociti (Mon) e linfociti T (Lym) sulla superficie dell'intima (a sinistra). Inoltre, queste cellule infiammatorie migrano nello spazio sub intimale sotto l'induzione dei chemio*

*attrattori, dove i monociti si differenziano in macrofagi (M $\phi$ ) e assorbono i lipidi accumulati e si trasformano in cellule schiumose (centro). Con il progredire della lesione, le cellule muscolari lisce mediali (SMC) migrano nel sub intima e proliferano (a destra). Alcune cellule muscolari lisce possono assumere lipidi e trasformarsi in cellule schiumose. I linfociti T possono mediare l'intero processo di formazione della lesione.*

*Fonte: Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. Pathol Int. 2022; 72(3):151-160. <sup>7</sup>*



## RISCHIO CARDIOVASCOLARE E FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

### Cause e fattori di rischio cardiovascolare: Studio INTERHEART e INTERSTROKE

All'inizio del XXI secolo, le malattie cardiovascolari sono diventate la principale causa di morbilità e mortalità prematura in tutto il mondo. Dalla metà del XX secolo sono state condotte ricerche approfondite sulle cause e sui fattori di rischio, che hanno stabilito il fumo, l'ipertensione, il diabete, la dislipidemia come i principali fattori di rischio di malattie cardiovascolari (CVD).<sup>8</sup> Due importanti studi caso-controllo hanno riassunto il ruolo dei principali fattori di rischio nel determinare la probabilità di IMA (studio INTERHEART) e ictus (studio INTERSTROKE).

Lo studio INTERHEART ha dimostrato come fumo di tabacco, dislipidemia, ipertensione, diabete, obesità addominale e fattori psicosociali erano altamente e significativamente associati ad un aumentato rischio di infarto del miocardio. Nello studio INTERSTROKE, l'ipertensione e le cause cardiache, come la fibrillazione atriale e la cardiopatia valvolare, erano associate alle maggiori probabilità di ictus, seguite dai fattori psicosociali e dall'eccessivo consumo di alcol. Sebbene i fattori di rischio tra infarto del miocardio e ictus appaiano simili, l'entità del problema potrebbe differire (l'ipertensione era associata maggiormente al rischio di ictus, mentre fumo e dislipidemia all'infarto del miocardio)<sup>8</sup>.

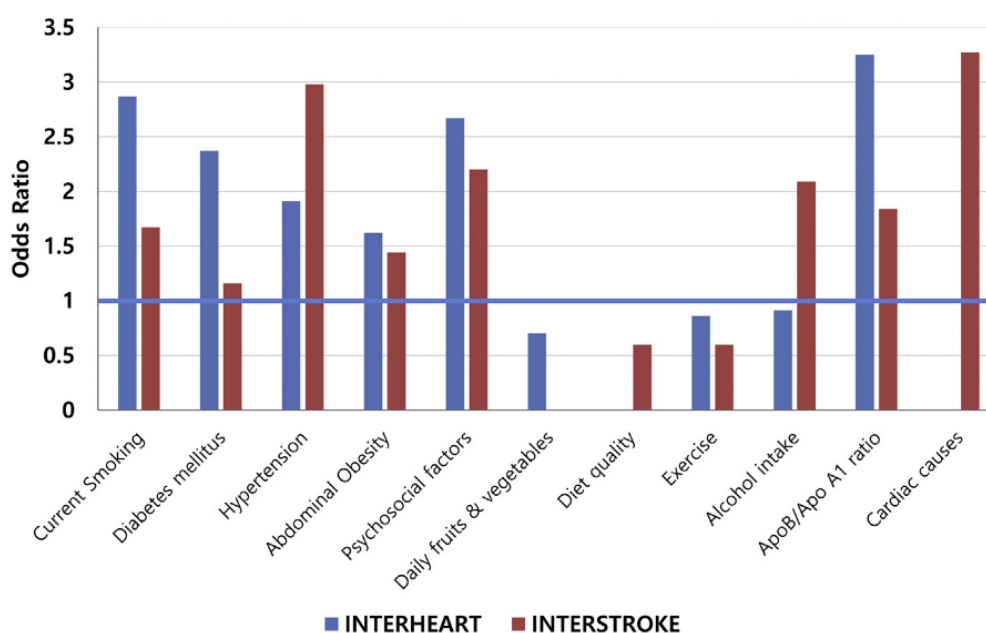


Figura 2 - Odds Ratio per i fattori di rischio cardiovascolare negli studi INTERHEART e INTERSTROKE.

Fonte: <sup>8</sup>

A causa della velocità e della portata di diffusione delle malattie cardiovascolari in tutto il mondo, la prevenzione diventa essenziale.<sup>9</sup> Dovrebbero essere seguiti uno stile di vita sano, uno screening e una terapia appropriata per condizioni associate ad alto rischio di CVD, come diabete, ipertensione e dislipidemia secondo le linee guida pubblicate dalle autorità mediche professionali locali. Il concetto dei fattori di rischio deve essere facilmente reso comprensibile dalle popolazioni, provenienti da paesi diversi con lingue, culture, reddito e sviluppo differenti. Questa è una grande sfida che viene intrapresa da organizzazioni professionali nazionali come le Canadian Cardiovascular Society, la European Society of Cardiology (ESC) e l'American Heart Association/American College of Cardiology (ACC). Il documento ESC sulla prevenzione ha posto un accento sostanziale sulla gestione non farmaceutica. Questa include lo screening per marcatori di CVD, aumento e mantenimento di livelli di attività fisica adeguati, modifiche dietetiche e perdita di peso appropriato, identificazione dei fumatori fornendo consigli su come smettere, identificare e trattare l'ipertensione, l'iperglicemia e l'iperlipidemia e consigli su come ottimizzare la riduzione del rischio.

Particolarmente importante risulta essere la prevenzione cardiovascolare nei pazienti trattati per neoplasie, essendo la mortalità cardiaca la principale causa di morte, dopo il tumore maligno, nei soggetti sopravvissuti.<sup>10</sup> Alcuni studi suggeriscono che fino al 30% dei pazienti con cancro morirà per complicanze cardiovascolari.<sup>11</sup> I sopravvissuti al cancro infantile hanno da 8 a 10 volte più probabilità di morire per malattie cardiovascolari e hanno 15 volte più probabilità di sviluppare insufficienza cardiaca rispetto ai controlli di pari età e sesso.<sup>12</sup> Questo, insieme a fattori, quali la tossicità acuta cardiovascolare da chemioterapia, ha stimolato lo sviluppo della sotto specialità medica della Cardio-Oncologia. Molti fattori di rischio per lo sviluppo di cardio tossicità correlata al cancro si sovrappongono ai fattori di rischio tradizionali di CVD, come ipertensione, fumo, dislipidemia, diabete e altri.

### **Stratificazione del rischio cardiovascolare secondo le linee guida ESC**

Metanalisi di diversi trial clinici hanno dimostrato come la riduzione relativa del rischio di CVD sia proporzionale all'abbassamento della concentrazione di LDL-C, indipendentemente dai farmaci utilizzati per raggiungere tale obiettivo, senza alcuna evidenza di un limite inferiore di LDL o di un effetto di curva J.<sup>13</sup>

In base alla categoria di rischio CV del paziente (figura 1), le linee guida indicano il valore di colesterolo LDL target da raggiungere.<sup>14</sup> Nei pazienti che rientrano nella categoria di rischio basso, l'obiettivo è il raggiungimento di un valore di colesterolo LDL <116 mg/dl; nei pazienti a rischio moderato, il target è <100 mg/dl; nei pazienti a rischio alto l'obiettivo è rappresentato da un valore <70 mg/dl; infine, nei pazienti che appartengono alla categoria "very high risk", con una classe di evidenza I, il target di colesterolo LDL è <55 mg/dl. (figura 2). Non solo le persone ad alto rischio dovrebbero essere identificate e gestite, ma anche quelle a rischio moderato dovrebbero ricevere una

consulenza professionale sui cambiamenti dello stile di vita; in alcuni casi sarà necessaria una terapia farmacologica per ridurre il rischio aterosclerotico. (figura 3)

<b>Very-high-risk</b>	<p>People with any of the following:</p> <p>Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging. Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), stable angina, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or CT scan (multivessel coronary disease with two major epicardial arteries having &gt;50% stenosis), or on carotid ultrasound.</p> <p>DM with target organ damage,<sup>a</sup> or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (&gt;20 years).</p> <p>Severe CKD (eGFR &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</p> <p>A calculated SCORE <math>\geq</math>10% for 10-year risk of fatal CVD.</p> <p>FH with ASCVD or with another major risk factor.</p>
<b>High-risk</b>	<p>People with:</p> <p>Markedly elevated single risk factors, in particular TC &gt;8 mmol/L (&gt;310 mg/dL), LDL-C &gt;4.9 mmol/L (&gt;190 mg/dL), or BP <math>\geq</math>180/110 mmHg.</p> <p>Patients with FH without other major risk factors.</p> <p>Patients with DM without target organ damage,<sup>a</sup> with DM duration <math>\geq</math>10 years or another additional risk factor.</p> <p>Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</p> <p>A calculated SCORE <math>\geq</math>5% and &lt;10% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
<b>Moderate-risk</b>	<p>Young patients (T1DM &lt;35 years; T2DM &lt;50 years) with DM duration &lt;10 years, without other risk factors. Calculated SCORE <math>\geq</math>1 % and &lt;5% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
<b>Low-risk</b>	<p>Calculated SCORE &lt;1% for 10-year risk of fatal CVD.</p>

*Figura 3 - Stratificazione rischio cardiovascolare*

*Fonte: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*

### Recommendations for treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
In secondary prevention for patients at very-high risk, <sup>c</sup> an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline <sup>d</sup> and an LDL-C goal of $< 1.4$ mmol/L ( $< 55$ mg/dL) are recommended. <sup>33–35,119,120</sup>	I	A
In primary prevention for individuals at very-high risk but without FH, <sup>c</sup> an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline <sup>d</sup> and an LDL-C goal of $< 1.4$ mmol/L ( $< 55$ mg/dL) are recommended. <sup>34–36</sup>	I	C
In primary prevention for individuals with FH at very-high risk, an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline and an LDL-C goal of $< 1.4$ mmol/L ( $< 55$ mg/dL) should be considered.	IIa	C
For patients with ASCVD who experience a second vascular event within 2 years (not necessarily of the same type as the first event) while taking maximally tolerated statin-based therapy, an LDL-C goal of $< 1.0$ mmol/L ( $< 40$ mg/dL) may be considered. <sup>119,120</sup>	IIb	B
In patients at high risk, <sup>c</sup> an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline <sup>d</sup> and an LDL-C goal of $< 1.8$ mmol/L ( $< 70$ mg/dL) are recommended. <sup>34,35</sup>	I	A
In individuals at moderate risk, <sup>c</sup> an LDL-C goal of $< 2.6$ mmol/L ( $< 100$ mg/dL) should be considered. <sup>34</sup>	IIa	A
In individuals at low risk, <sup>c</sup> an LDL-C goal $< 3.0$ mmol/L ( $< 116$ mg/dL) may be considered. <sup>36</sup>	IIb	A

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>For definitions see Table 4.

<sup>d</sup>The term 'baseline' refers to the LDL-C level in a person not taking any LDL-C-lowering medication. In people who are taking LDL-C-lowering medication(s), the projected baseline (untreated) LDL-C levels should be estimated, based on the average LDL-C-lowering efficacy of the given medication or combination of medications.

*Figura 4 - Raccomandazioni per raggiungere l'obiettivo di trattamento del colesterolo LDL.*

*Fonte: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*

	Total CV risk (SCORE) %	Untreated LDL-C levels					
		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to <1.8 mmol/L (55 to <70 mg/dL)	1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)	2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)	3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)	≥4.9 mmol/L (≥190 mg/dL)
Primary prevention	<1, low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	≥1 to <5, or moderate risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥5 to <10, or high-risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
	≥10, or at very-high risk due to a risk condition (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	
Secondary prevention	Very-high-risk	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

Figura 5 - Strategie di intervento in funzione del rischio cardiovascolare totale e dei livelli di colesterolo LDL non trattati.

Fonte: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk

## **Farmaci ipolipemizzanti**

Diversi farmaci possono essere utilizzati per abbassare la concentrazione plasmatica di colesterolo.

**Statine:** rappresentano i principali farmaci utilizzati in caso di dislipidemia. Le statine riducono la sintesi di colesterolo epatica inibendo l'enzima HMG-CoA reduttasi, tappa limitante nella biosintesi del colesterolo. La riduzione intracellulare di colesterolo aumenta l'espressione dei recettori LDL sulla superficie degli epatociti, che a sua volta comporta un aumento della captazione del colesterolo LDL dal sangue con conseguente riduzione della sua concentrazione plasmatica e di altre lipoproteine contenenti apo-B, incluse quelle ricche in trigliceridi.

Il grado di riduzione di LDL-C è dose dipendente e varia in base al tipo di statina usata. Un regime ad alta intensità è definito come la dose di statina che, in media, riduce LDL-colesterolo di un valore maggiore o uguale al 50% rispetto alla concentrazione base. Una terapia moderata-intensa è definita come la dose prevista in grado di ridurre dal 30 al 50% la concentrazione di colesterolo LDL. Da notare che vi è una variazione interindividuale nella riduzione del LDL-colesterolo con la stessa dose di farmaco.

Le statine sono inoltre in grado di ridurre le concentrazioni di TG di un 10-20% rispetto al valore di partenza e possono ridurre il rischio di pancreatite. Pertanto, rappresentano il farmaco di prima scelta nei pazienti con un aumentato rischio di ASCVD.<sup>14</sup>

Il principale effetto collaterale associato alla terapia con statine è la miopatia. I sintomi muscolari associati alle statine (SAMS) rappresentano la principale causa di interruzione del trattamento. Essi vanno dal dolore muscolare lieve o moderato, alla debolezza o all'affaticamento, fino alla rabdomiolisi potenzialmente pericolosa per la vita e sono riportati dal 10% al 25% dei pazienti in terapia con statine.<sup>15</sup>

**Ezetimibe:** è un farmaco appartenente alla categoria degli inibitori dell'assorbimento del colesterolo. Inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo assunto con gli alimenti, agendo a livello dell'orletto a spazzola della membrana degli enterociti (interagendo con NPC1L1), senza compromettere l'assorbimento dei nutrienti liposolubili. Inibendo il suo assorbimento, Ezetimibe riduce l'importo di colesterolo destinato al fegato. In risposta alla ridotta consegna di colesterolo, il fegato risponde aumentando l'espressione dei recettori per LDL sulla superficie degli epatociti, che a sua volta contribuisce ad aumentare la clearance del colesterolo LDL dal sangue.

In studi clinici, Ezetimibe, in monoterapia, a un dosaggio di 10 mg/dl ha dimostrato di ridurre LDL-colesterolo nei pazienti ipercolesterolemici del 15-22% con elevata variazione interindividuale.<sup>16</sup> Una metanalisi di RCT che ha incluso oltre 2700 persone, ha mostrato una riduzione del 18,5% di LDL-C rispetto al placebo.<sup>17</sup> Inoltre, vi è stato un significativo aumento del 3% di HDL-C, una significativa riduzione dell'8% dei trigliceridi e una riduzione del 13% di riduzione del colesterolo totale con ezetimibe rispetto al placebo.

Ezetimibe aggiunto alla terapia con statine riduce i livelli di LDL-C di un ulteriore 21-27% rispetto al placebo nei pazienti con ipercolesterolemia con o senza CHD accertata. Nei pazienti non precedentemente trattati con statina, ne è derivata la terapia combinata con ezetimibe e statine in una riduzione di circa il 15% in più di LDL-C rispetto alle stesse dosi di statine in monoterapia. In altri studi, questa combinazione ha anche migliorato significativamente le riduzioni del livello di LDL-C rispetto al raddoppio della dose di statine (13-20%).<sup>18</sup>

**Inibitori PCSK9:** Recentemente, si è resa disponibile una nuova classe di farmaci, gli inibitori del PCSK9, capaci di bersagliare una proteina (PCSK9) coinvolta nella regolazione del recettore per LDL (LDLR).<sup>19</sup> Elevate concentrazioni di questa proteina nel plasma riducono l'espressione di LDLR promuovendo, dopo il legame, il catabolismo lisosomiale del recettore, con conseguente aumento nel plasma delle concentrazioni di LDL, mentre la minore concentrazione o il minor funzionamento di PCSK9 è correlato a livelli plasmatici più bassi di LDL-C.<sup>20</sup>

Le strategie terapeutiche sono state sviluppate principalmente utilizzando anticorpi monoclonali; il meccanismo d'azione si riferisce alla riduzione del livello plasmatico di PCSK9, che a sua volta non è disponibile per veicolare a livello lisosomiale LDLR. Da questo ne consegue che, livelli più bassi di PCSK9 circolante comporteranno un aumento dell'espressione di LDLR sulla superficie cellulare e, quindi, in una riduzione dei livelli circolanti di LDL-C. Attualmente, gli unici inibitori di PCSK9 approvati sono due anticorpi completamente umanizzati: Alirocumab ed Evolocumab.

Il trattamento con statine aumenta i livelli sierici circolanti di PCSK9 e quindi il miglior effetto di questi anticorpi monoclonali è stato dimostrato in associazione con statine.

Negli studi clinici, Alirocumab ed Evolocumab, da soli o in combinazione con statine e/o altre terapie ipolipemizzanti si sono dimostrati efficaci nel ridurre i livelli di LDL-C in media del 60%, a seconda della dose. L'efficacia sembra essere ampiamente indipendente da qualsiasi terapia di base. In combinazione con statine ad alta intensità o massimamente tollerate, Alirocumab ed Evolocumab hanno ridotto il C-LDL del 46-73% in più rispetto al placebo e del 30% in più rispetto a Ezetimibe. Nei pazienti in cui le statine non possono essere prescritte, l'inibizione del PCSK9 ha ridotto il C-LDL, quando somministrato in combinazione con ezetimibe.<sup>21</sup> Sia Alirocumab che Evolocumab hanno anche dimostrato di abbassare efficacemente i livelli di LDL-C nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, compresi quelli con Diabete Mellito.<sup>22</sup>

Dato il meccanismo d'azione, questi farmaci sono efficaci nella riduzione del LDL-C in tutti i pazienti in grado di esprimere LDLR nel fegato, pertanto nella maggior parte dei pazienti, inclusi quelli con Scompenso Cardiaco a ridotta FE e, seppur a un livello inferiore, i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare (HoFH) con una residua espressione di LDLR. I pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare caratterizzati da una carenza di LDLR rispondono scarsamente alla terapia<sup>23</sup>

**Acido bempedoico:** L'acido bempedoico è una piccola molecola orale, prima della classe, che inibisce la sintesi del colesterolo bloccando l'azione dell'ATP citrato liasi, un enzima citosolico a monte della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reductasi.<sup>24</sup> È stato testato su pazienti diabetici e sui pazienti “intolleranti” o meno alle statine. Tra i pazienti con intolleranza alle statine, il trattamento con acido bempedoico è stato associato a un minor rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e rivascolarizzazione coronarica)<sup>25</sup>. In monoterapia, l'acido bempedoico riduce i livelli di LDL-C di circa il 30% e di circa il 50% in associazione con ezetimibe. Inoltre, non comporta il rischio di diabete di nuova insorgenza e migliora moderatamente il profilo glicemico.<sup>26</sup>



## **DEFINIZIONE DEL RISCHIO CARDIONCOLOGICO E SCREENING PRE-TERAPIA**

### **Definizione di Cardio-oncologia**

La Cardio-oncologia è una nuova disciplina volta alla prevenzione, diagnosi e trattamento delle complicanze cardiovascolari delle terapie antitumorali. Essa si fonda sulla collaborazione tra il cardiologo, l'ematologo e/o l'oncologo, e tutti gli specialisti e gli operatori sanitari che gestiscono il paziente oncologico <sup>27</sup>. All'interno del team cardio-oncologico, un ruolo di primo piano è svolto dal medico di assistenza primaria. Quest'ultimo, proprio per il rapporto di fiducia che instaura con il paziente e per la conoscenza del suo stile di vita, è il primo operatore sanitario in grado di svolgere un'attività di counseling appropriata e continua, rivolta alla prevenzione, incentivando la partecipazione ai programmi di screening oncologici e perseguendo la correzione e il controllo dei fattori di rischio. Il medico di assistenza primaria svolge un ruolo fondamentale nel garantire l'aderenza alla terapia; è il primo interlocutore in caso di complicanze o effetti collaterali delle terapie antitumorali e il suo coinvolgimento nel percorso diagnostico-terapeutico del paziente, attraverso la valutazione di segni e sintomi, consente di rilevare una possibile recidiva o la comparsa di eventi cardiovascolari (CV) durante le fasi della malattia, ma, soprattutto, attuare un'efficace sorveglianza delle complicanze tardive <sup>28</sup>. Il momento ottimale per prendere in considerazione le strategie di prevenzione della patologia cardiovascolare nei pazienti affetti da cancro è al momento della diagnosi e prima dell'inizio del trattamento oncologico. Ciò consente all'équipe oncologica di considerare il rischio CV durante le scelte terapeutiche, di educare i pazienti in merito al loro rischio CV, di personalizzare le strategie di sorveglianza e follow-up CV e di indirizzare in modo appropriato i pazienti ad alto rischio ai servizi di cardio-oncologia. Queste strategie sono necessarie per ridurre il rischio di CVD e per migliorare l'aderenza ai trattamenti oncologici e la sopravvivenza globale. <sup>29</sup>

### **Complicanze cardiovascolari legate ai vari trattamenti antitumorali**

Le complicanze cardiovascolari legate alla terapia antineoplastica sono svariate ed includono: disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa, ipertensione polmonare, allungamento del QT (aritmie maggiori e minori), sindromi coronariche acute, valvulopatie, pericardiopatie, tromboembolismo arterioso e venoso, aumentato rischio di stroke, arteriopatia obliterante cronica periferica.

La tossicità da farmaci antineoplastici può essere distinta, a seconda del timing di insorgenza, in:

- **acuta:** quando si manifesta immediatamente dopo la somministrazione del farmaco;
- **subacuta:** entro 2 settimane dal trattamento antineoplastico;
- **cronica a insorgenza precoce:** entro un anno;
- **cronica a insorgenza tardiva:** oltre l'anno, mediamente dopo 7 anni dall'inizio del trattamento.

Classico esempio di tossicità acuta è la comparsa di una sindrome coronarica acuta nei pazienti trattati con fluoropirimidine (5-Fluorouracile e Capecitabina). Altro esempio di tossicità acuta è l'insorgenza di aritmie minacciose per la vita (torsione di punta e successiva fibrillazione ventricolare) causate dal progressivo allungamento del tratto QT (qualora quest'ultimo sia  $>500$  ms vi è indicazione alla sospensione del trattamento).

Tipiche complicanze croniche sono la disfunzione ventricolare sinistra indotta da antracicline e il danno coronarico o pericardico indotto dalla radioterapia. Un ruolo nella genesi della tossicità cronica è svolto dai fattori di rischio, tra cui anche l'età e le comorbidità.<sup>30</sup>

-Disfunzione ventricolare sinistra: La disfunzione ventricolare sinistra rappresenta una delle complicanze più temibili dei trattamenti antineoplastici. Si definisce cardio-tossicità da trattamento con farmaci antitumorali, un decremento della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FE) del 10% al di sotto del valore di normalità. Il decremento della FE deve essere confermato in controlli successivi, a distanza di 2-3 settimane dal primo riscontro (valutazione baseline al tempo zero), attraverso metodiche di cardio-imaging (ecocardiogramma, RMN ecc.) eseguite preferibilmente dallo stesso operatore ed utilizzando la medesima apparecchiatura, in modo da aumentare la riproducibilità del risultato e ridurre al minimo la variabilità. Sebbene la FE costituisca un parametro con elevato valore prognostico, essa non è in grado di rilevare precocemente il danno miocardico da farmaci antineoplastici. Il Global Longitudinal Strain (GLS) è un parametro ecocardiografico che rileva la deformazione delle fibre miocardiche sul piano longitudinale, intercettando alterazioni a carico delle fibre sub-endocardiche che si verificano precocemente, quando ancora la frazione di eiezione non si è modificata. Il valore normale di GLS è  $-20\% \pm 2\%$ . Può essere utile misurare il GLS al tempo zero e durante il monitoraggio, in pazienti sottoposti a trattamenti antineoplastici potenzialmente

cardiotossici, per identificare soggetti ad alto rischio di sviluppare cardio-tossicità; tuttavia, il riscontro di una riduzione del GLS non rappresenta un criterio sufficiente all'interruzione del trattamento antineoplastico<sup>31</sup>. Un altro parametro che può essere misurato al basale e prima di ogni ciclo di antracicline è la troponina (I o T). Anche questo marker, se subisce un incremento nel corso del trattamento, identifica soggetti a più alto rischio di sviluppare disfunzione ventricolare sinistra, che possono giovare di un trattamento cardioprotettivo con ace-inibitori o beta-bloccanti. Al contrario, se si mantiene persistentemente normale, individua soggetti a basso rischio<sup>32</sup>. La misurazione del BNP può essere presa in considerazione prima e durante il trattamento antineoplastico, nei pazienti a rischio di sviluppare insufficienza cardiaca, per valutare segni di stress emodinamico, per valutare la necessità di controlli ecocardiografici più ravvicinati e per guidare l'inizio o l'implementazione di terapia cardioprotettiva<sup>33</sup>.

### **Stratificazione del rischio di sviluppare cardio-tossicità**

Il rischio di sviluppare cardio-tossicità non è analogo per tutti i pazienti, ma dipende da fattori correlati al trattamento antineoplastico (tipo e dose di farmaco utilizzato, precedente esposizione a trattamenti chemio o radioterapici) e da fattori correlati al paziente, come la presenza di fattori di rischio o malattie cardiovascolari preesistenti (insufficienza cardiaca, malattia coronarica, valvulopatie di grado almeno moderato, cardiomiopatie, aritmie che necessitano di trattamento). L'ESC classifica il rischio cardiovascolare dei pazienti in 4 classi (rischio basso, moderato, alto e molto alto). Oltre alla valutazione del rischio rilevabile attraverso lo SCORE, per stratificare la probabilità di sviluppare cardio-tossicità in seguito a un trattamento antineoplastico, va tenuto in considerazione il rischio conferito dalla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, di concomitanti cardiopatie come cardiopatia ischemica, valvulopatie di grado almeno moderato, cardiomiopatie e scompenso cardiaco, la precedente esposizione a trattamenti antineoplastici, il tipo di trattamento oncologico programmato nonché la dose cumulativa prevista. Un recente documento congiunto dell'European Heart Failure Association, European Association of Cardiovascular Imaging e del Cardio-Oncology Council dell'ESC, consiglia di stratificare il rischio di tossicità cardiovascolare, in base a caratteristiche proprie del paziente e a

caratteristiche correlate al trattamento antineoplastico pianificato, in: basso, intermedio ed elevato. (figura 6)

Fattori correlati al trattamento antineoplastico	Fattori correlati al paziente
<b>Basso rischio:</b> Basse dosi di antracicline (es. doxorubicina <200 mg/m <sup>2</sup> , epirubicina <300 mg/m <sup>2</sup> ), formulazioni liposomiali Trastuzumab senza antracicline	Età >18 e <50 anni
<b>Rischio intermedio:</b> Dosi moderate di antracicline (doxorubicina 200–400mg/m <sup>2</sup> and epirubicina 300–600 mg/m <sup>2</sup> ) Antracicline seguite da trastuzumab Inibitori delle tirosin-kinasi anti-VEGF Inibitori delle tirosin-kinasi anti Bcr-Abl di seconda e terza generazione Inibitori del proteosoma Immunocheckpoint inibitori in combinazione	Età compresa tra 50–64 anni 1–2 fattori di rischio cardiovascolare tra cui ipertensione, dislipidemia, obesità, insulino resistenza, fumo
<b>Rischio elevato :</b> Utilizzo simultaneo di antracicline e trastuzumab Alte dosi di antracicline (doxorubicina ≥400 mg/m <sup>2</sup> o epirubicina ≥600 mg/m <sup>2</sup> ) Dosi modeste di antracicline più radioterapia del torace sinistro Elevati valori di troponina post-antracicline e prima della terapia anti-HER2 Alte dosi di radioterapia ≥30 Gy coinvolgente la regione cardiaca Trattamento con Inibitori delle tirosin-kinasi anti-VEGF dopo precedente terapia con antracicline	Età ≥65 anni >2 fattori di rischio cardiovascolare tra cui ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo, diabete Patologia cardiaca concomitante: cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica, cardiomiopatia, valvulopatia severa, scompenso cardiaco Frazione di eiezione ridotta o ai limiti inferiori 50–54%) prima del trattamento Precedente trattamento antineoplastico

Figura 6 - Valutazione del rischio di sviluppare cardiotossicità.

Fonte: Linee guida AIOM cardioncologia <sup>34</sup>

Secondo le linee guida dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) sono ritenuti ad alto rischio di cardio-tossicità e, pertanto, dovrebbero essere sottoposti a valutazione approfondita presso ambulatorio cardio-oncologico:

1. pazienti trattati con alte dosi di antracicline (es, doxorubicina ≥250 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina ≥ 600 mg/m<sup>2</sup>);
2. pazienti con tumore della mammella sinistra trattati con alte dosi di radioterapia (RT ≥30 Gy) nel caso in cui il cuore si trovi all'interno del campo di irradiazione;
3. pazienti trattati con basse dosi di antracicline (es, doxorubicina <250 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina <600 mg/m<sup>2</sup>) in combinazione con basse dosi di RT (<30 Gy) qualora il cuore sia nel campo di irradiazione;
4. pazienti trattati con basse dosi di antracicline (es, doxorubicina <250 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina <600 mg/m<sup>2</sup>) seguite da trastuzumab (terapia sequenziale);

5. pazienti trattati con basse dosi di antracicline (es, doxorubicina <250 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina <600 mg/m<sup>2</sup>) o con solo trastuzumab, in presenza di uno dei seguenti fattori:

- due fattori di rischio tra: fumo, ipertensione, obesità, diabete, dislipidemia, obesità.
- età >60 anni.
- funzione cardiaca compromessa (es. FE ai limiti inferiori della norma (50%-55%), storia di infarto del miocardio, valvulopatie di grado almeno moderato<sup>35</sup>).

### **Indicazioni al monitoraggio cardiovascolare a seconda della categoria di rischio di sviluppare cardio-tossicità**

Per i pazienti identificati ad alto rischio di cardio tossicità al basale, è raccomandato il ricorso alla cardiologia (programma di cardioncologia o cardiologo con esperienza nella gestione delle patologie cardiovascolari nei pazienti affetti da neoplasia). I pazienti a rischio moderato possono beneficiare di un monitoraggio cardiaco più attento, di una gestione rigorosa dei fattori di rischio CV tradizionali e alcuni pazienti selezionati a rischio moderato possono beneficiare di un rinvio cardio-oncologico (Figura 7). I pazienti a basso rischio possono essere seguiti nell'ambito del programma oncologico, con un appropriato invio in cardio-oncologia se emergesse una cardio tossicità o se comparissero fattori di rischio CV nuovi o non controllati.

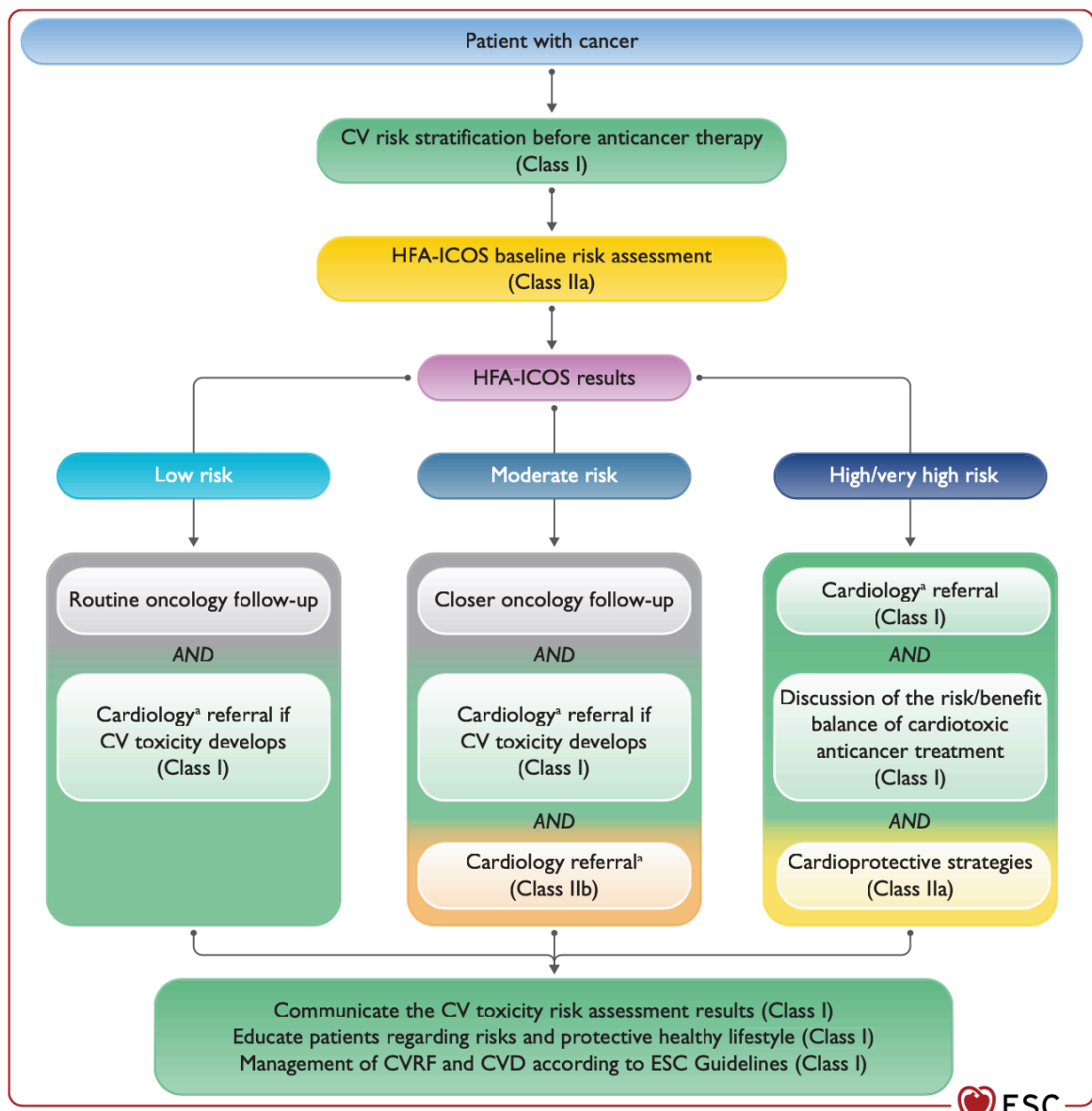


Figura 7 - Approccio generale alla cardio-oncologia dopo la valutazione del rischio di tossicità cardiovascolare della Heart Failure Association- International Cardio-Oncology Society

Fonte: <sup>29</sup>

Le complicanze cardiovascolari possono compromettere la prosecuzione della cura oncologica determinando grave disabilità o perfino la morte dei pazienti. Un ulteriore aspetto, oggi non più trascurabile, è dato dal fatto che il danno cardiovascolare può manifestarsi anche a distanza di tempo dalla conclusione della terapia e il paziente lungo vivente al proprio tumore che sviluppa un danno CV ha una prognosi peggiore rispetto a pazienti con la sola neoplasia o a pazienti cardiopatici senza neoplasia <sup>36</sup>.

## Valutazione del rischio cardiovascolare prima dell'inizio della terapia antitumorale

Un momento fondamentale, da questo punto di vista, è l'inizio della terapia, soprattutto se è previsto un trattamento con agenti dagli effetti potenzialmente cardi tossici. Lo screening basale dei fattori di rischio CV e la valutazione di un'eventuale cardiopatia preesistente prima del trattamento, consentono di identificare i soggetti a maggior rischio di cardio-tossicità e di approntare la più appropriata strategia di monitoraggio e di trattamento per ridurre lo sviluppo di complicanze CV correlate con la terapia oncologica<sup>37</sup>. Lo screening CV basale è fortemente consigliato dai documenti di consenso delle società scientifiche nazionali ed internazionali<sup>38</sup>. Infatti, il Cardio-Oncology Study Group dell'Heart Failure Association (HFA) e della European Society of Cardiology (ESC) ha ospitato un workshop, in collaborazione con l'International Cardio-Oncology Society (ICOS), dedicato allo sviluppo del "Baseline CV risk stratification proformas" che può essere utilizzato dai gruppi emato-oncologici per stratificare i pazienti oncologici dal punto di vista del rischio CV, prima dell'inizio della terapia antitumorale potenzialmente cardi tossica<sup>39</sup>

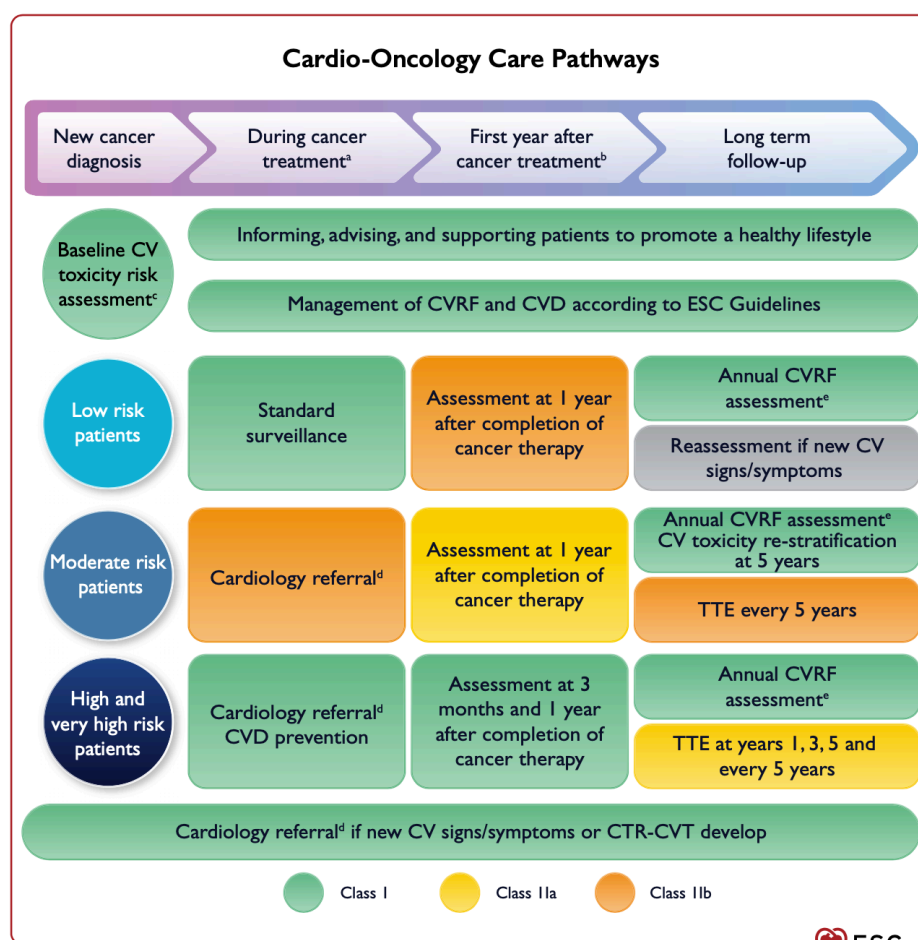


Figura 8 - Percorsi assistenziali di cardioncologia

Fonte: <sup>29</sup>

Sono stati sviluppati proforma per la valutazione basale del rischio CV per diverse classi di terapia oncologica cardi tossica, note per causare una serie di tossicità CV, tra cui la disfunzione ventricolare sinistra (LVD) e l'insufficienza cardiaca<sup>40</sup>. Il rischio è stimato per tutte le complicanze CV in relazione alla classe di farmaci:

- **Chemioterapia con antracicline:** le principali complicanze CV della chemioterapia con antracicline sono: disfunzione ventricolare sinistra, scompenso cardiaco e le aritmie atriali e ventricolari.<sup>41</sup>

- **Terapie mirate HER2:** le principali complicanze cardiovascolari delle terapie mirate HER2 sono: disfunzione ventricolare sinistra, scompenso cardiaco e ipertensione sistemica.<sup>42</sup>

- **Inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF):** le principali complicanze cardiovascolari degli inibitori del VEGF sono: ipertensione sistemica, disfunzione ventricolare sinistra, scompenso cardiaco, prolungamento dell'intervallo QT e trombosi arteriosa, incluso l'infarto del miocardio.<sup>43</sup>

- **Inibitori della chinasi multi-target per la leucemia mieloide cronica (LMC) che bersagliano BCR-ABL:** le principali complicanze CV degli inibitori della chinasi multi-bersaglio per la LMC includono: la trombosi arteriosa che favorisce l'insorgenza di infarto miocardico, ictus e occlusione arteriosa periferica (ponatinib), tromboembolia venosa, ipertensione sistemica, disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco, aterosclerosi accelerata (ponatinib e nilotinib), prolungamento dell'intervallo QT (nilotinib) e ipertensione polmonare (dasatinib).<sup>44</sup>

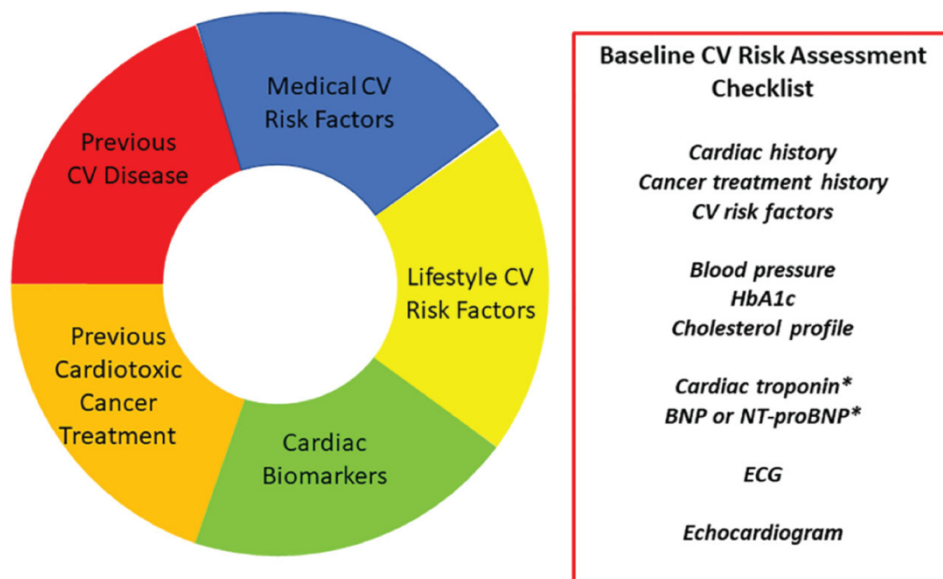
- Inibitori del proteasoma (PI) e farmaci immunomodulatori (IMiD):** le principali complicanze CV di PI e IMiD, in combinazione, sono: disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco, ischemia e infarto miocardico, aritmie atriali e ventricolari, tromboembolia venosa e trombosi arteriosa.<sup>45</sup>

- Trattamento combinato con RAF e MEK inibitori:** le principali complicanze CV degli inibitori RAF e MEK sono: disfunzione ventricolare sinistra, scompenso cardiaco e ipertensione sistemica, per tutte le combinazioni, e il prolungamento dell'intervallo QT, per una combinazione (vemurafenib e cobimetinib).<sup>46</sup>



**-Terapie di privazione degli androgeni (ADT) per il trattamento del cancro alla prostata, inclusi gli agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH):** gli ADT sono associati ad un aumento del rischio di diabete mellito, ipertensione e aterosclerosi.<sup>47</sup>

**-Inibitori del checkpoint immunitario:** miocardite, inclusa miocardite fulminante, scompenso cardiaco non infiammatorio, aritmie ventricolari, blocco atrioventricolare, morte cardiaca improvvisa, sindromi coronariche acute, inclusa rottura della placca aterosclerotica e vasculite.



*Figura 9 - I diversi fattori di rischio che contribuiscono al rischio cardiovascolare, al basale, in un paziente oncologico destinato a ricevere un trattamento antitumorale potenzialmente cardiotossico e una lista di controllo della storia clinica e delle indagini richieste, al basale, prima di iniziare una terapia cardiotossica contro il tumore.*

*Fonte: (34)*

## CARDIO-ONCOLOGIA E PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

### Prevenzione e trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare nel paziente oncologico

I pazienti affetti da tumore sono pazienti che, oltre a presentare una patologia neoplastica, spesso presentano un rischio cardiovascolare elevato. L'obiettivo della cardio-oncologia, quindi, non si limita a ridurre al minimo la possibilità che i pazienti manifestino eventi cardiotossici legati al trattamento antitumorale, ma di cercare di curare i vari fattori di rischio cardiovascolare, al fine di ridurre la probabilità di eventi cardiovascolari nel tempo. È stato dimostrato che i sopravvissuti al cancro hanno un rischio maggiore di sviluppare malattie cardiovascolari rispetto alla popolazione generale.<sup>48</sup> Per aumentare la consapevolezza del rischio di malattie cardiovascolari nei sopravvissuti al tumore è importante stabilire come, il rischio di morte per malattie cardiovascolari, compete con il rischio di morte per cancro nel tempo. Studi condotti negli Stati Uniti hanno stimato che, nelle persone che sopravvivono ai tumori della mammella e dell'endometrio, la mortalità cardiovascolare supera la mortalità per il tumore primitivo dopo 10-15 e 5 anni, rispettivamente.<sup>49 50</sup>

Risulta di particolare importanza la prevenzione cardiovascolare nelle fasce di età più giovani. La sopravvivenza degli adolescenti e dei giovani adulti affetti da cancro è migliorata drasticamente, con oltre l'80% dei pazienti diagnosticati che sopravvive a più di 5 anni.<sup>51</sup> Tuttavia, le terapie applicate per ottenere questi progressi sono associate a effetti tardivi debilitanti, tra cui una delle principali è, appunto, la malattia cardiovascolare.<sup>52</sup> Uno studio condotto su 160.000 pazienti oncologici adolescenti e giovani adulti ha dimostrato che, i sopravvissuti a lungo termine al tumore, negli Stati Uniti, hanno maggiori probabilità di morire di malattia cardiovascolare rispetto alla popolazione generale e ai sopravvissuti ai tumori infantili.<sup>53</sup> Questi risultati pongono maggiore attenzione sugli effetti cardiovascolari tardivi nei sopravvissuti oncologici adolescenti e giovani adulti e possono aiutare a stabilire linee guida adeguate al follow-up cardiovascolare a lungo termine in questa popolazione. In particolare, i fattori di rischio cardiovascolare possono presentarsi prematuramente nei pazienti sopravvissuti sottoposti a diversi trattamenti antitumorali. Le linee guida della cardio-oncologia ESC 2022 forniscono raccomandazioni da seguire per un'adeguata sorveglianza cardiovascolare nei pazienti asintomatici oncologici sopravvissuti. Questo è dovuto al fatto che specifici trattamenti oncologici

comportano un rischio elevato di tossicità cardiovascolare a lungo termine, tra cui la chemioterapia con antracicline e la radioterapia, quando il cuore si trova all'interno del campo di irradiazione.<sup>29</sup> La tossicità cardiovascolare progressiva correlata alla radioterapia si sviluppa in genere 5-10 anni dopo il trattamento iniziale e può causare malattia coronarica e insufficienza cardiaca con un'incidenza fino a sei volte superiore rispetto alla popolazione generale. Da ciò si evince come la visita cardio-oncologica sia un'occasione importante per intercettare eventuali problematiche dal punto di vista cardiovascolare, non concentrandosi esclusivamente sulla prevenzione e sul trattamento della cardio-tossicità legata alla terapia, ma curando il paziente in maniera globale, non trascurando, appunto, gli eventi cardiovascolari a lungo termine, che rappresentano una significativa causa di mortalità nei pazienti sopravvissuti.

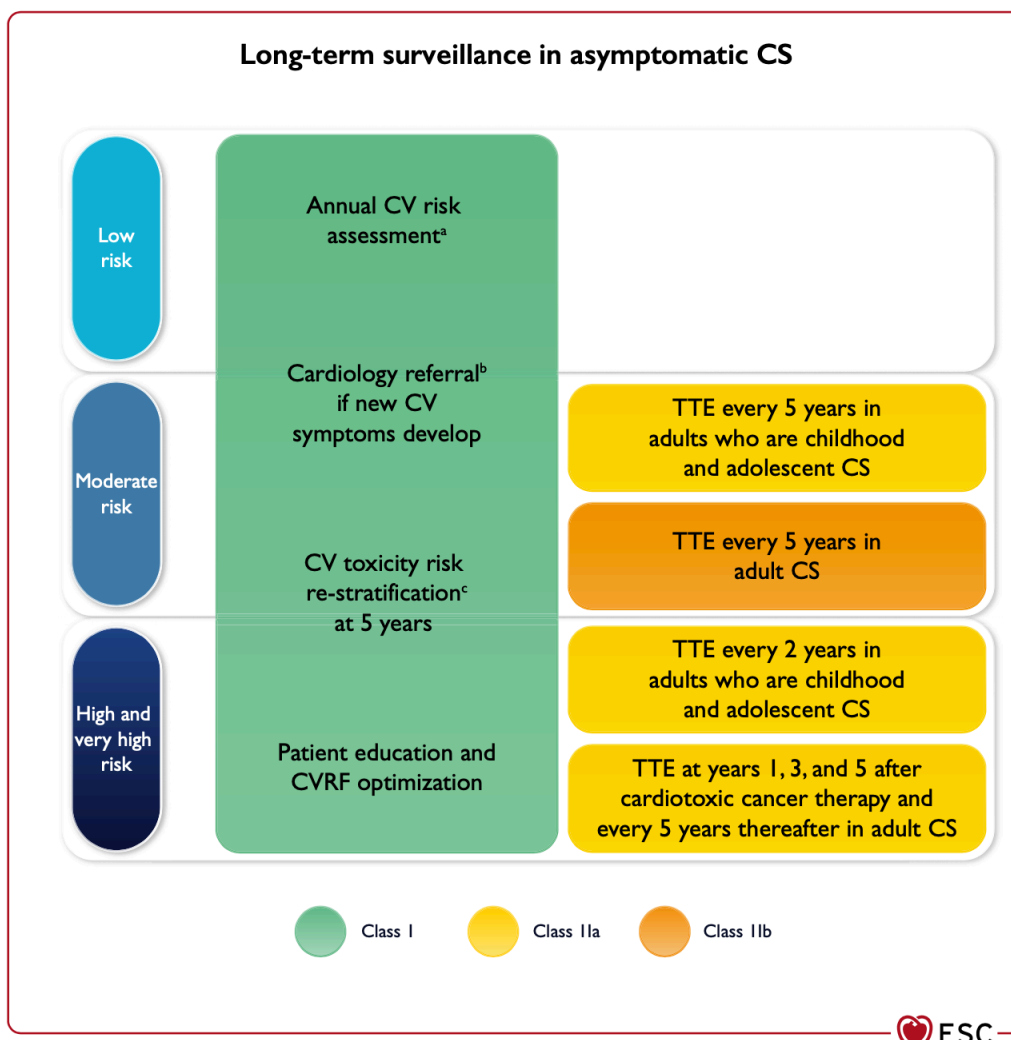


Figura 10 - Follow-up a lungo termine nei sopravvissuti al cancro. BP, pressione arteriosa; CAD, malattia coronarica; CS, sopravvissuti al cancro; CTR-CVT, tossicità cardiovascolare legata alla terapia del cancro; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; CVRF, fattori di rischio

*cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; HbA1c, emoglobina glicata; NP, peptidi natriuretici; TTE, ecocardiografia transtoracica. a) Valutazione clinica, BP, profilo lipidico, HbA1c, ECG, NP. In pazienti selezionati, si può prendere in considerazione uno screening non invasivo per CAD e malattie carotidee o renali ogni 5-10 anni, a partire da 5 anni dopo la radiazione. b) Si raccomanda l'invio in cardiologia quando disponibile; in alternativa, il paziente deve essere indirizzato a un cardiologo specializzato con esperienza nella gestione della CVD nei pazienti con cancro. cardiologo specializzato nella gestione della CVD nei pazienti con cancro. C) La stratificazione comprende la valutazione di CVRF e CVD nuove o preesistenti (compresa la CTR-CVT)*

*Fonte: <sup>29</sup>*

## **OBIETTIVI DELLO STUDIO**

La finalità dello studio è di valutare il rischio cardiovascolare e la consapevolezza dei fattori di rischio, focalizzando l'attenzione sul profilo lipidico, nei pazienti oncologici che accedevano all'ambulatorio di Cardio-oncologia dell'Ospedale Policlinico San Martino.

I pazienti sono stati stratificati in diverse categorie di rischio utilizzando il modello SCORE2 (se di età inferiore ai 70 anni) e SCORE2OP (se di età maggiore o uguale ai 70 anni) suggerito dalle linee guida ESC 2021 sulla prevenzione della malattia

cardiovascolare; in tal modo, si è riusciti a fornire, per ciascun paziente oncologico, la probabilità di andare incontro a un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni.

L'obiettivo dello studio, quindi, è di verificare la prevalenza di pazienti oncologici con colesterolo fuori target; tra i pazienti con colesterolo non a norma, verificare l'adeguatezza del trattamento ipolipemizzante e il conseguente impatto sugli eventi cardiovascolari.

## MATERIALE E METODI

Nel presente studio retrospettivo sono stati selezionati 549 pazienti affetti da diverse patologie neoplastiche, seguiti presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, che si presentavano nell'ambulatorio di Cardio-oncologia per effettuare la visita di controllo cardiologica necessaria per diagnosticare e/o prevenire eventuali effetti collaterali cardiotossici legati alla terapia farmacologica antitumorale.

Sono stati inseriti nello studio tutti i pazienti che presentavano un profilo lipidico precedente alla prima visita cardio-oncologica e, eventualmente, nel caso non fosse presente, un lipidogramma eseguito durante il follow-up. I pazienti sono stati studiati durante il periodo compreso tra il gennaio 2015 e il marzo 2016.

Nei pazienti selezionati, consultando i sistemi informatici Trackcare e Labweb, abbiamo raccolto retrospettivamente i dati di seguito illustrati.

1. Sono state valutate le caratteristiche generali, quali: sesso, età, tipo di neoplasia, tipo di trattamento farmacologico antitumorale somministrato o richiesto dall'equipe emato-oncologica a seconda del tipo di neoplasia di cui era affetto il paziente.
2. Sono stati considerati i fattori di rischio cardiovascolare, con particolare riferimento a: ipertensione arteriosa, dislipidemia, tabagismo (fumatore attivo o precedente esposizione al fumo di sigaretta), diabete mellito e familiarità per patologie cardiovascolari. Per quanto concerne il profilo lipidico, sono stati raccolti i dati relativi al colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi; il colesterolo LDL è stato calcolato utilizzando la *formula di Friedewald*:  $LDL \text{ calcolato} = \text{colesterolo totale} - [\text{colesterolo HDL} + (\text{trigliceridemia} / 5)]$ , nel caso in cui la concentrazione plasmatica di trigliceridi sia a un valore inferiore a 200 mg/dl; nel caso in cui la trigliceridemia raggiunga valori compresi tra 200 e 400 mg/dl, la formula per calcolare il colesterolo LDL si modifica nel modo seguente:  $\text{colesterolo totale} - [\text{colesterolo HDL} + (\text{trigliceridemia} / 7.5)]$ ; in caso di valori di trigliceridi maggiori o uguali a 400 mg/dl non è possibile utilizzare tale formula per calcolare in maniera precisa il valore del colesterolo LDL e vi è l'indicazione a considerare il Colesterolo non HDL. Nel nostro studio, non si è riusciti, per alcuni pazienti, a reperire il profilo lipidico completo; pertanto, sono stati analizzati tutti i pazienti che presentavano almeno un valore del lipidogramma (Colesterolo totale o HDL o LDL o trigliceridi), scartando, invece, quei pazienti in cui non è stato possibile ricavare alcun dato del profilo lipidico. Si è valutata la

presenza, in anamnesi farmacologica, di un'eventuale terapia ipolipemizzante, considerando in particolare: la presenza o assenza di una statina, il tipo di statina e il dosaggio corrispondente; la presenza o assenza di terapia a base di Ezetimibe, Omega 3 e/o Fibrati. Nel caso di valori di colesterolo fuori range, nei pazienti non ancora trattati con farmaci ipolipemizzanti, si è valutata la presenza di un'indicazione, da parte del nostro ambulatorio, di iniziare un trattamento a base di qualsiasi tipo di statina (Rosuvastatina, Atorvastatina, Simvastatina, Pravastatina, Lovastatina). Inoltre, nel caso in cui il paziente fosse già sotto trattamento a base di statina, prima dell'osservazione da parte del nostro ambulatorio, l'indicazione ad aumentarne il dosaggio. In aggiunta, abbiamo valutato quanti pazienti con colesterolo LDL non a target, dopo la visita cardio-oncologica, rimanessero in assenza di una terapia ipolipemizzante. Raccogliendo i dati relativi alla Pressione arteriosa sistolica, colesterolo tot, Hdl, età e sesso, fumatore o non fumatore attivo, è stato calcolato l'Heart Score, che permette di definire la probabilità di andare incontro a eventi cardiovascolari nei successivi dieci anni. È stato utilizzato lo SCORE2 per i pazienti di età inferiore ai 70 anni, mentre per i pazienti di età maggiore o uguale ai 70 anni, è stato utilizzato lo SCORE2-OP (older people), come suggerito dalle linee guida ESC 2021 sulla prevenzione della malattia cardiovascolare. In tal modo, siamo riusciti a stratificare i pazienti in 4 categorie di rischio, basandoci sul risultato dell'Heart Score: categoria ad altissimo rischio (in caso di Score  $\geq 10\%$ ), ad alto rischio (in caso di Score compreso tra il 5 e il 9%), a rischio moderato (in caso di score compreso tra l'1 e il 4%), a rischio basso (in caso di Score  $<1\%$ ).

3. Abbiamo tenuto conto della presenza di comorbidità, focalizzando l'attenzione su: infarto miocardico, malattia coronarica cronica, arteriopatia periferica, stenosi carotidea, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca (HF= Heart Failure) e disfunzione ventricolare sinistra in assenza di HF. La presenza di arteriopatia cronica ostruttiva periferica (AOCP) degli arti inferiori è stata considerata positiva in caso di importante ateromasia documentata con imaging a livello degli arti inferiori oppure in caso di sintomi riconducibili a claudicatio intermittens. Abbiamo segnalato la presenza di stenosi a livello dei tronchi sovraortici (TSA) quando l'occlusione documentata con imaging risultava  $\geq 20\%$ .
4. Sulla base della stratificazione del rischio cardiovascolare in 4 classi proposto dalle linee guida 2019 ESC/EAS, abbiamo stratificato i pazienti nelle 4 categorie di rischio seguenti:
  - **Rischio molto alto**= definito come presenza, in anamnesi, di evento cardiovascolare: sindrome coronarica cronica (SCAD), infarto del miocardio (AMI), arteriopatia cronica

ostruttiva periferica (AOCP), stenosi dei tronchi sovraortici (TSA) >50%, stroke, SCORE  $\geq$ 10%, insufficienza renale cronica (CKD) con filtrato glomerulare (GFR) <30%, CKD<50% con diabete mellito (DM); oppure come presenza di Diabete mellito associato a qualunque danno renale.

- **Rischio alto**= definito come presenza di: ateromasia tronchi sovraortici (TSA) compreso tra il 30 e il 49%, insufficienza renale cronica (CKD) con filtrato glomerulare (GFR) compreso tra 30 e 50%, DM con fattore di rischio cardiovascolare in paziente > 50 anni, un fattore di rischio CV molto elevato (colesterolo totale > 310 mg/dl, colesterolo LDL > 190 mg/dl, PA  $\geq$  180/110), SCORE compreso tra il 5 e il 9%.
- **Rischio moderato**= definito come presenza di: SCORE compreso tra 1 e 4%, DM in paziente < 50 anni.
- **Rischio basso**= definito in base a un valore SCORE < 1% oppure impossibilit  a calcolare lo SCORE.

5. Sono stati segnalati gli eventi cardiovascolari in corso di trattamento, riferiti durante le visite successive, tra cui: infarto del miocardio (AMI), stroke, arteriopatia periferica cronica ostruttiva (AOCP) e SCAD.



## **RISULTATI**

Le caratteristiche demografiche e i fattori di rischio cardiovascolare della coorte di pazienti analizzata sono descritti nella Tabella 1.

**Tabella 1** – Caratteristiche demografiche e fattori di rischio cardiovascolare al baseline dei pazienti arruolati.

<b>Caratteristiche, Fattori di rischio CV</b>	<b>Pazienti, n=549</b>	<b>n (%)</b>
<b>Età</b>	67 (53-74)	
<b>Maschi</b>	217	40%
<b>Femmine</b>	332	60%
<b>Fumatori</b>	70	13%
<b>DM</b>	59	11%
<b>IPT</b>	228	41%
<b>Dislipidemia</b>	155	28%
<b>Familiarità CAD</b>	88	16%

*Abbreviazioni: DM= diabete mellito; IPT= ipertensione arteriosa; CAD= malattia coronarica*

L'età mediana era di 67 anni (range 53-74 anni), di cui il 60% di sesso femminile (n=332) e il 40% di sesso maschile (n=217). I fattori di rischio cardiovascolare sono stati riscontrati frequentemente nel campione: il 13% (n=70) dei pazienti era fumatore attivo al momento della prima visita cardio-oncologica. I pazienti con Diabete Mellito (DM) risultavano essere l'11% (n=59) della coorte esaminata, il 41% (n=228) dei pazienti era affetto da Ipertensione Arteriosa, il 28% (n=155) presentava dislipidemia (riferita, in tal caso, dal paziente e non basandoci necessariamente su un valore di colesterolo) e, infine, il 16% (n=88) dei pazienti riportava familiarità per eventi cardiovascolari. Per quanto riguarda la dislipidemia, è stato dimostrato come, in realtà, vi era un numero maggiore di pazienti dislipidemici: infatti, consultando anche i valori del profilo lipidico, il totale dei pazienti con dislipidemia certa raggiungeva il 50% (n=274): 66% (n=123) nella categoria a molto alto rischio, 65% (n=79) a rischio alto, 60% (n=32) a rischio intermedio, 21% (n=40) a rischio basso. Solo di 282 (51%) pazienti su un totale di 549 si era a conoscenza del valore del colesterolo LDL. È stata introdotta la statina a 29 pazienti, in particolare a 15 pazienti

appartenenti alla categoria a rischio molto alto, 6 pazienti a rischio alto, 3 pazienti a rischio intermedio e 5 pazienti a rischio basso; mentre a 16 pazienti è stato aumentato il dosaggio (rispettivamente 6, 6, 0, 4 pazienti appartenenti alle classi di rischio molto alto, alto, intermedio, basso).

Nella Tabella 2 viene riportata l'anamnesi cardiovascolare della coorte di pazienti studiati. La principale patologia cardiovascolare presente in anamnesi era la Fibrillazione Atriale con una percentuale del 5% (n=28) nella popolazione di pazienti analizzata. Il 4% (n=23) dei pazienti ha avuto Infarto del miocardio, un ulteriore 4% (n=22) di pazienti presentava Arteriopatia. A seguire, sono state riscontrate: Stroke (2%, n=14), CAD cronica (2%, n=12), TEP (2%, n=10), LVD (2%, n=10) e HF (1% n=4). I pazienti affetti da HF sono stati ulteriormente stratificati a seconda del valore di FE: 2 pazienti presentavano una FE preservata (HFPEF), 2 pazienti, invece, avevano una FE ridotta (HFREF).

**Tabella 2** – Anamnesi cardiovascolare dei pazienti studiati al baseline.

<b>Anamnesi CV</b>	<b>Pazienti, n=549</b>	<b>n (%)</b>
<b>AMI</b>	23	4%
<b>CAD cronica</b>	12	2%
<b>Stroke</b>	14	2%
<b>Arteriopatia</b>	22	4%
<b>FA</b>	28	5%
<b>TEP</b>	10	2%
<b>HF</b>	4	1%
<b>LVD</b>	10	2%

*Abbreviazioni:* AMI= infarto miocardico acuto; CAD= malattia coronarica; FA= fibrillazione atriale; TEP= tromboembolia polmonare; HF= insufficienza cardiaca; LVD= disfunzione ventricolare sinistra senza HF.

La terapia cardiologica di fondo della popolazione in esame è descritta nella Tabella 3. Il 15% dei pazienti (n=85) assumeva una terapia antiaggregante: sono stati selezionati tutti i pazienti che erano in trattamento o con ASA (cardioaspirina) o con Clopidogrel. Il 15% (n=84) dei pazienti era in terapia con statine, di cui 3 assumevano contemporaneamente

anche Ezetimibe. Infine, i pazienti sottoposti a terapia con Omega 3 erano il 2% (n=14) e solamente 1 paziente (0,2%) presentava una terapia a base di Fibrati al baseline.

**Tabella 3 – Terapia cardiologica**

<b>Farmaci</b>	<b>Pazienti, n=549</b>	<b>n (%)</b>
<b>Antiaggregante</b>	85	15%
<b>Statine</b>	84	15%
<b>Omega 3</b>	14	2%
<b>Fibrato</b>	1	0,2%

Come riportato nella Tabella 4, i pazienti sono stati stratificati in 4 categorie di rischio cardiovascolare, utilizzando i criteri spiegati nel precedente paragrafo: i pazienti a molto alto rischio erano il 34% (n=185), dei quali il 13% (n=74) presentava un target organ damage (TOD); i pazienti a rischio alto rappresentavano il 22% (n=122) del totale, a rischio intermedio il 10% (n=53) e a rischio basso il 34% (n=189).

**Tabella 4 – Stratificazione rischio cardiovascolare**

<b>Stratificazione rischio CV</b>	<b>Pazienti, n=549</b>	<b>n (%)</b>
<b>Molto alto/TOD</b>	185/74	34%/13%
<b>Alto</b>	122	22%
<b>Intermedio</b>	53	10%
<b>Basso</b>	189	34%

*Abbreviazioni: CV: cardiovascolare; TOD= target organ damage.*

Successivamente, si è voluto analizzare il valore del colesterolo LDL nei 549 pazienti dello studio. Sono stati esclusi dallo studio 171 pazienti in quanto non è stato possibile verificare il profilo lipidico né precedente alla prima visita cardio-oncologica, né durante il follow-up. Dei 378 pazienti rimasti, 282 presentavano un valore di colesterolo LDL. In

particolare, abbiamo distinto i pazienti in tre categorie, a seconda che presentassero un valore di colesterolo LDL a target, non a target (attenendoci alle ultime linee guida sulla dislipidemia ESC/EAS del 2019) e, infine, una categoria di pazienti in cui non è stato possibile ricavare il dato del colesterolo LDL in quanto mai dosato né prima dell'accesso all'ambulatorio di cardio-oncologia, né successivamente, durante il follow-up. Si è voluto, inoltre, capire quanti pazienti, stratificati in base al loro rischio di presentare eventi cardiovascolari nel tempo, presentassero un valore di colesterolo LDL a target, quanti non a target e di quanti pazienti non si conosceva il valore del colesterolo LDL. I risultati sono illustrati nella Tabella 5: Tra i pazienti il cui valore di LDL era noto, l'80% (n=226) dei pazienti non presentava un valore di colesterolo LDL a target, in particolare l'88% (n=93) dei pazienti a rischio molto alto, il 95% (n=71) dei pazienti a rischio alto, il 73% (n=29) dei pazienti a rischio intermedio e il 54% (n=33) dei pazienti a rischio basso. Pertanto, soltanto il 20% (n=56) del totale era a target, più precisamente: il 12% (n=13) dei pazienti a rischio molto alto, il 5% (n=4) dei pazienti a rischio alto, il 27% (n=11) dei pazienti a rischio intermedio e il 46% (n=28) dei pazienti a rischio basso. Di quasi la metà dei pazienti (49%, n=267) non si conosceva il valore del colesterolo LDL: del 43% (n=79), del 38% (n=47), del 24% (n=13) e del 68% (n=128) dei pazienti a rischio molto alto, alto, intermedio e basso rispettivamente.

**Tabella 5** – Stratificazione rischio CV e colesterolo LDL

<b>LDL</b>	<b>Rischio basso</b>	<b>Rischio intermedio</b>	<b>Rischio alto</b>	<b>Rischio molto alto/TOD</b>	<b>Totale pazienti</b>
<b>Fuori target</b>	33	29	71	93/38	226
<b>Target</b>	28	11	4	13/8	56
<b>sconosciuto</b>	128	13	47	79	267

*Abbreviazioni: CV= cardiovascolare; TOD= target organ damage.*

È stata eseguita un'analisi longitudinale (curve di Kaplan-Meier) per stimare l'incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti con colesterolo LDL a target e non a target. 261 pazienti sono stati seguiti per un periodo di follow-up mediano di 20 mesi (IQR 10-36). Nei restanti casi, invece, è stata fatta una sola visita cardio-oncologica. In realtà non era previsto un follow up strutturato, ma le visite di controllo, successive alla prima, venivano eseguite su richiesta degli oncologi curanti. Pertanto, non è stato possibile raccogliere i dati relativi agli eventi cardiovascolari fatali accaduti durante il periodo di follow-up. Si sono verificati, nel corso del tempo, 13 eventi cardiovascolari: 2 (2%) eventi CV nei pazienti che rientravano nella categoria di rischio CV basso, 0 (0%) nella categoria di rischio intermedio, 2 (2%) nella categoria ad alto rischio e, infine, 9 (5%) eventi nella categoria di rischio molto alto. Gli eventi cardiovascolari verificati sono stati: 6 Infarti del miocardio, 4 Sindromi coronariche croniche, 2 arteriopatie croniche ostruttive periferiche, 1 Stroke.

L'analisi ha dimostrato come l'incidenza di eventi CV, durante il follow up, nei pazienti il cui valore di LDL non era a norma e che appartenevano alla categoria di rischio cardiovascolare elevata, fosse statisticamente più alta (4 volte più elevata) rispetto al gruppo di pazienti con LDL a target o con rischio cardiovascolare non elevato (figura 11).

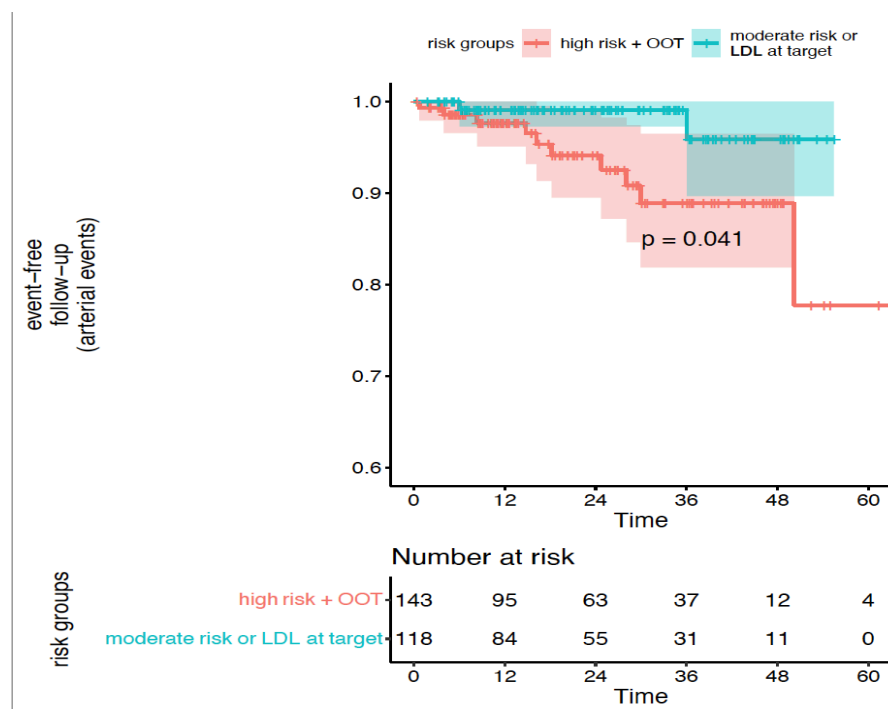


Figura 11 - Analisi longitudinale (curve Kaplan-Meier)

Abbiamo eseguito un'ulteriore analisi longitudinale di Kaplan-Meier, suddividendo i pazienti in due gruppi: i pazienti appartenenti alle categorie di rischio alto e molto alto e i pazienti appartenenti alle categorie di rischio moderato e basso. Sebbene il risultato non sia stato statisticamente significativo, è stato osservato un incremento di eventi CV nei pazienti appartenenti al primo gruppo (figura 12).

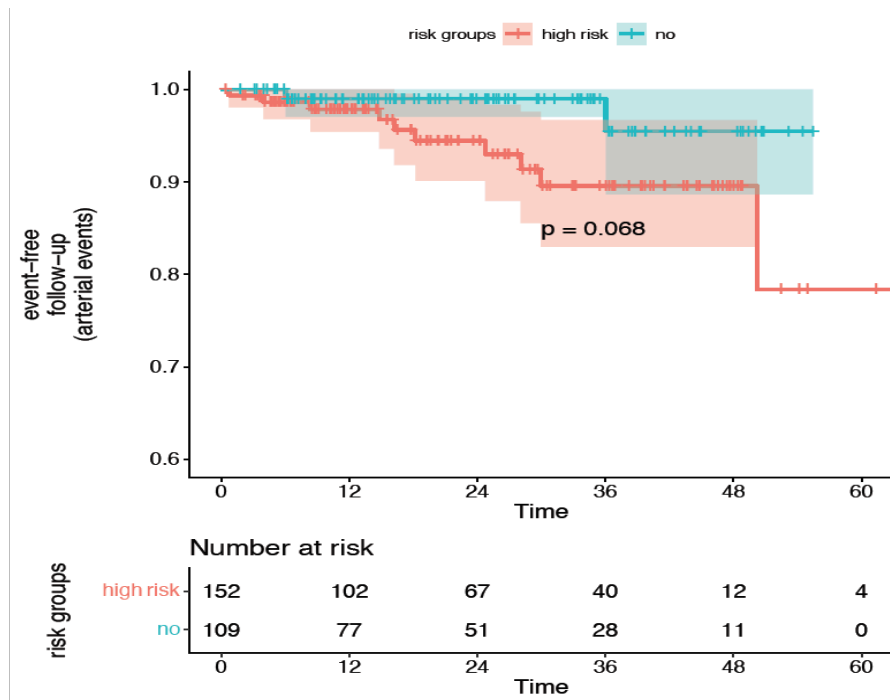


Figura 12 - Analisi longitudinale (curve Kaplan-Meier)

Nonostante, anche in questo caso, l'analisi non fornisca un risultato statisticamente significativo, è interessante notare che tutti gli eventi cardiovascolari, occorsi nella nostra casistica, si siano presentati in pazienti con colesterolo LDL non a target o non conosciuto (figura 13).

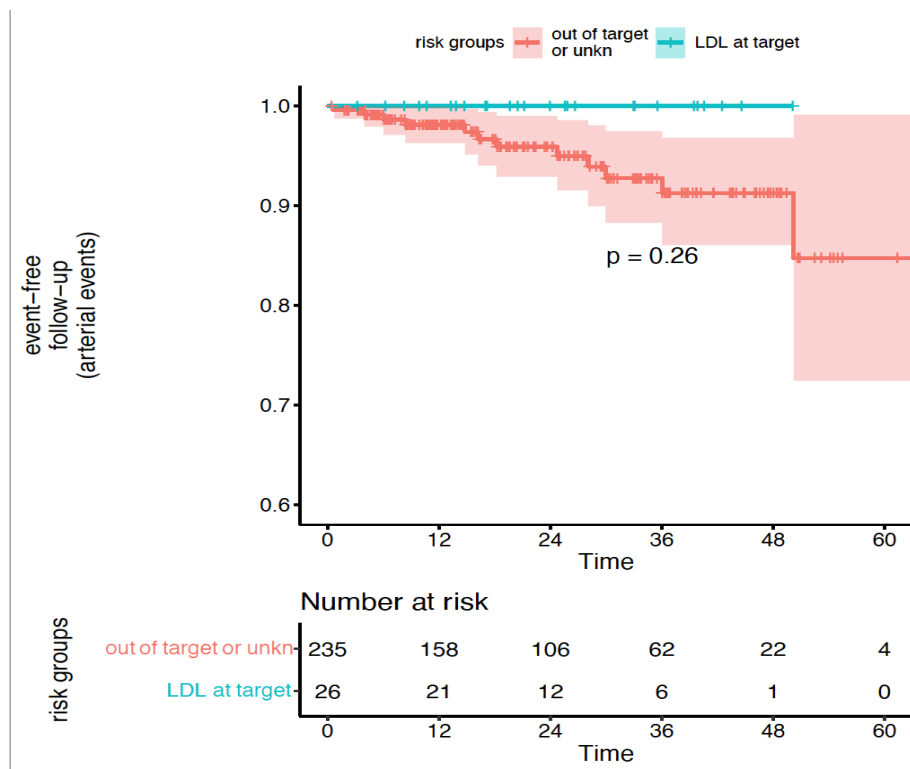
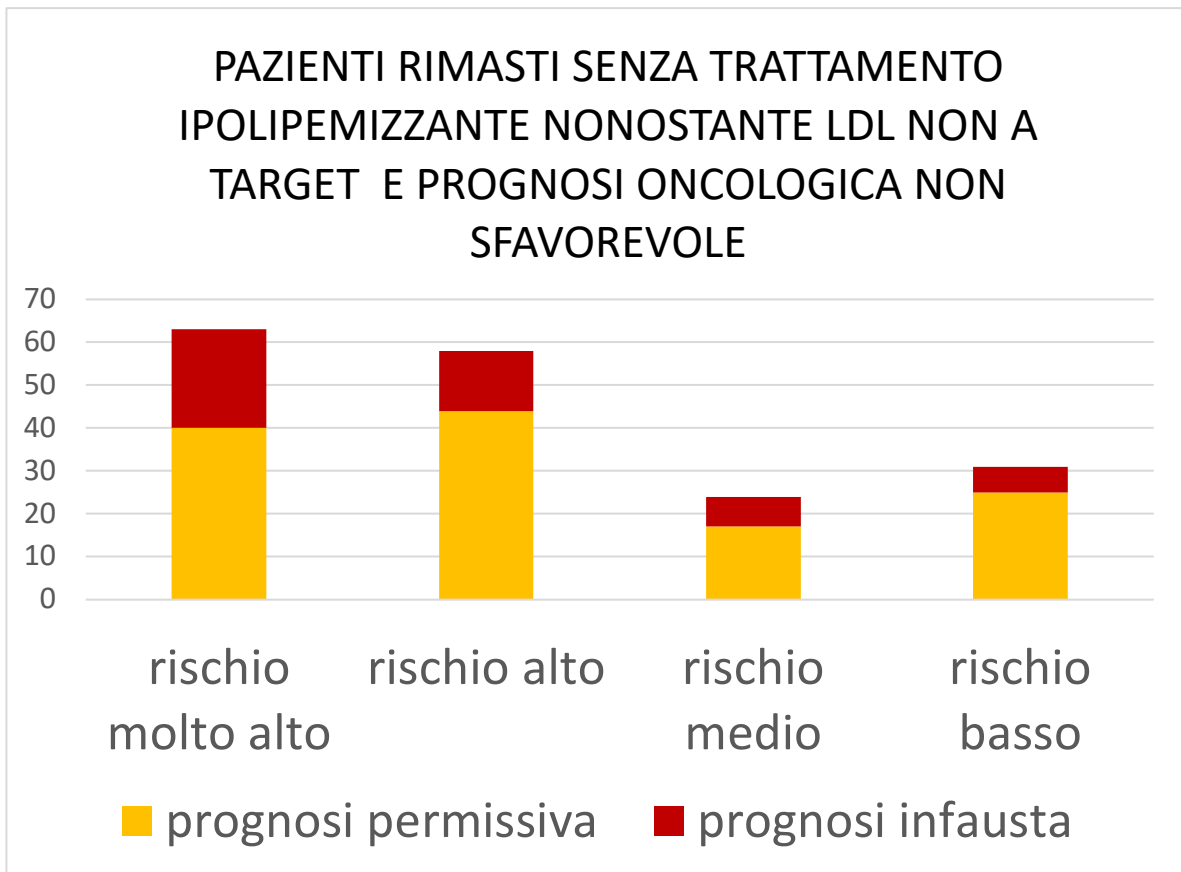


Figura 13 - Analisi longitudinale (curve di Kaplan-Meier)

Inoltre, 176 pazienti, il cui valore di LDL era fuori target, rimanevano senza l'indicazione ad assumere una terapia ipolipemizzante anche dopo la visita cardio-oncologica. I pazienti sono stati suddivisi in 2 categorie a seconda che presentassero una prognosi oncologica favorevole (ovvero adeguata alla prevenzione e al trattamento delle patologie cardiovascolari) oppure una prognosi oncologica sfavorevole per quanto concerne la possibilità di mettere in atto un piano di prevenzione e trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare. Il 63% (n=40) dei pazienti nella categoria a rischio molto alto è rimasto senza trattamento ipolipemizzante nonostante LDL non a target e prognosi oncologica non sfavorevole, così come il 76% (n=44), il 71% (n=17) l'81% (n=25) dei pazienti nelle categorie a rischio alto, intermedio e basso rispettivamente (figura 14).



*Figura 14 – Istogramma rappresentante i pazienti rimasti senza trattamento ipolipemizzante nonostante LDL non a target in relazione alla prognosi oncologica.*



## **CONCLUSIONI**

Nella nostra casistica abbiamo riscontrato che i pazienti oncologici spesso rientrano in categorie di rischio cardiovascolare alto e molto alto. È possibile che questo sia dovuto al fatto che l'età dei pazienti era avanzata con, quindi, una maggiore probabilità di co-presenza di comorbidità cardiovascolari; inoltre, la neoplasia e la patologia cardiovascolare presentano fattori di rischio comuni. Come conseguenza, l'approccio a tali pazienti dovrebbe considerare di estrema rilevanza la prevenzione dei fattori di rischio cardiovascolare, in modo tale da evitare che si verificano eventi clinici cardiovascolari fatali e non fatali nel corso del tempo.

Al giorno d'oggi la mortalità legata alla patologia tumorale si è significativamente ridotta grazie allo sviluppo di nuove terapie; quindi, ci troviamo di fronte a pazienti oncologici la cui curva di sopravvivenza è aumentata. Di fronte a pazienti lungodegenti, è obbligatorio controllare i fattori di rischio cardiovascolare, in quanto, è possibile che il paziente oncologico vada incontro a disabilità o, addirittura, a morte, non a causa della patologia neoplastica, ma per patologie cardiovascolari.

Analizzando uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare, il colesterolo, abbiamo dimostrato come più della metà dei pazienti non conoscesse il proprio valore di colesterolo LDL; tra i pazienti il cui valore era noto, solamente un numero esiguo ha raggiunto il target desiderato. L'elevata presenza di pazienti con colesterolo LDL non noto (il 49% della coorte analizzata) e con un valore LDL non a target (80% dei pazienti il cui valore di colesterolo LDL era conosciuto) rende evidente la necessità di una stretta collaborazione tra oncologi e cardiologi o cardio-oncologi. Collaborazione che deve mirare, non solo alla prevenzione degli effetti collaterali cardiologici delle terapie antitumorali, ma ad una gestione globale del paziente. Inoltre, si rendono necessarie campagne di sensibilizzazione a livello territoriale per far sì che ci sia una maggior conoscenza del colesterolo e, in generale, dei fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione generale.

L'analisi statistica condotta ha fornito un dato importante, ovvero che il non raggiungimento di una concentrazione di LDL a target si associa a un aumento degli eventi cardiovascolari tra i pazienti oncologici.

Infine, nella nostra casistica, abbiamo riscontrato che molti pazienti dislipidemicici non presentavano una terapia a base di statina; inoltre, la mancata assunzione di trattamento

ipolipemizzante permaneva anche dopo la visita cardio-oncologica, nonostante il valore di LDL non fosse a target. Questo dimostra che, la maggior parte dei pazienti, risulta sotto trattata. Da sottolineare il fatto che, attualmente, le armi terapeutiche disponibili per abbassare il valore del colesterolo sono numerose ed estremamente efficaci rispetto agli anni passati. È possibile, pertanto, raggiungere l'obiettivo di LDL proposto dalle linee guida nella stragrande maggioranza dei pazienti e questo deve rappresentare un incentivo maggiore per i medici a ricercare la dislipidemia e trattarla, fino al raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Cortes V. Physiological and pathological implications of cholesterol. *Front Biosci.* 2014;19(3):416. doi:10.2741/4216
2. Yamauchi Y, Rogers MA. Sterol Metabolism and Transport in Atherosclerosis and Cancer. *Front Endocrinol.* 2018;9:509. doi:10.3389/fendo.2018.00509
3. Aguilar-Ballester M, Herrero-Cervera A, Vinué Á, Martínez-Hervás S, González-Navarro H. Impact of Cholesterol Metabolism in Immune Cell Function and Atherosclerosis. *Nutrients.* 2020;12(7):2021. doi:10.3390/nu12072021
4. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins e Cotran. Le Basi Patologiche Delle Malattie.* 10th ed. Edra; 2021.
5. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8):C7-C12. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.068
6. Ference BA, Graham I, Tokgozoglul, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(10):1141-1156. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.046
7. Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathol Int.* 2022;72(3):151-160. doi:10.1111/pin.13202
8. Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Can J Cardiol.* 2021;37(5):733-743. doi:10.1016/j.cjca.2021.02.009
9. Franco M, Cooper RS, Bilal U, Fuster V. Challenges and Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention. *Am J Med.* 2011;124(2):95-102. doi:10.1016/j.amjmed.2010.08.015
10. Beasley GS, Towbin JA. Acquired and modifiable cardiovascular risk factors in patients treated for cancer. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(4):846-853. doi:10.1007/s11239-020-02273-7
11. Anker MS, Hadzibegovic S, Lena A, et al. Recent advances in cardio-oncology: a report from the 'Heart Failure Association 2019 and World Congress on Acute Heart Failure 2019.' *ESC Heart Fail.* 2019;6(6):1140-1148. doi:10.1002/ehf2.12551
12. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management: Cardiotoxicity of Anticancer Treatments. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):309-325. doi:10.3322/caac.21341
13. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484

14. Baigent C, Koskinas KC, Casula M, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk.
15. Vinci P, Panizon E, Tosoni LM, et al. Statin-Associated Myopathy: Emphasis on Mechanisms and Targeted Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11687. doi:10.3390/ijms222111687
16. Toth P, Phan, Dayspring T. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag.* Published online July 2012:415. doi:10.2147/VHRM.S33664
17. Pandor A, Ara RM, Tumor I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med.* 2009;265(5):568-580. doi:10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x
18. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: A pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):251-261. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016
19. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-156. doi:10.1038/ng1161
20. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for Hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014;54(1):273-293. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025
21. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, et al. Clinical Profile of Statin Intolerance in the Phase 3 GAUSS-2 Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(3):297-304. doi:10.1007/s10557-016-6655-4
22. Schmidt AF, Carter JPL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Heart Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(12). doi:10.1002/14651858.CD011748.pub3
23. Thedrez A, Blom DJ, Ramin-Mangata S, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients With Identical Mutations Variably Express the LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor): Implications for the Efficacy of Evolocumab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(3):592-598. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310217
24. Saeed A, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002). *Cardiol Clin.* 2018;36(2):257-264. doi:10.1016/j.ccl.2017.12.007
25. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023;388(15):1353-1364. doi:10.1056/NEJMoa2215024
26. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic Acid: for Whom and

- When. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(10):791-801. doi:10.1007/s11883-022-01054-2
27. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of Atorvastatin in the Protection of Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(9):988-989. doi:10.1016/j.jacc.2011.05.025
28. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11). doi:10.1161/CIR.0000000000000677
29. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244
30. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23:vii155-vii166. doi:10.1093/annonc/mds293
31. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-939. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012
32. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-2754. doi:10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC
33. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the CARDIO-ONCOLOGY STUDY GROUP of the HEART FAILURE ASSOCIATION and the CARDIO-ONCOLOGY COUNCIL OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1966-1983. doi:10.1002/ejhf.2017
34. Linee guida AIOM cardioncologia.
35. 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. doi:10.1200/JCO.2016.70.5400
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.

doi:10.1200/JCO.2015.64.0409

37. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J*. 2020;41(18):1720-1729. doi:10.1093/eurheartj/ehaa006
38. Tarantini L, Gulizia MM, Lenarda AD, et al. Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM: Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico. *G ITAL CARDIOL*. 2017;18.
39. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-1960. doi:10.1002/ejhf.1920
40. Wang L, Tan TC, Halpern EF, et al. Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2015;116(3):442-446. doi:10.1016/j.amjcard.2015.04.064
41. 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. doi:10.1002/cncr.11407
42. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-1283. doi:10.1056/NEJMoa0910383
43. Touyz RM, Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy. *Npj Precis Oncol*. 2018;2(1):13. doi:10.1038/s41698-018-0056-z
44. Dahlén T, Edgren G, Lambe M, et al. Cardiovascular Events Associated With Use of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016;165(3):161. doi:10.7326/M15-2306
45. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. Incidence and Risk of Cardiotoxicity Associated with Bortezomib in the Treatment of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Moretti C, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e87671. doi:10.1371/journal.pone.0087671
46. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, et al. Cardiovascular Adverse Events Associated With BRAF and MEK Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e198890. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.8890
47. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy: Observational Study of Veterans With Prostate Cancer.

*JNCI J Natl Cancer Inst.* 2010;102(1):39-46. doi:10.1093/jnci/djp404

48. Strongman H, Gadd S, Matthews AA, et al. Does Cardiovascular Mortality Overtake Cancer Mortality During Cancer Survivorship? *JACC CardioOncology.* 2022;4(1):113-123. doi:10.1016/j.jaccao.2022.01.102
49. Felix AS, Bower JK, Pfeiffer RM, Raman SV, Cohn DE, Sherman ME. High cardiovascular disease mortality after endometrial cancer diagnosis: Results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database: Mortality after endometrial cancer. *Int J Cancer.* 2017;140(3):555-564. doi:10.1002/ijc.30470
50. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13(3):R64. doi:10.1186/bcr2901
51. Close AG, Dreyzin A, Miller KD, Seynnaeve BKN, Rapkin LB. Adolescent and young adult oncology—past, present, and future. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(6):485-496. doi:10.3322/caac.21585
52. Berkman AM, Lakoski SG. Treatment, Behavioral, and Psychosocial Components of Cardiovascular Disease Risk Among Survivors of Childhood and Young Adult Cancer. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(4):e001891. doi:10.1161/JAHA.115.001891
53. Wang L, Wang F, Chen L, Geng Y, Yu S, Chen Z. Long-term cardiovascular disease mortality among 160 834 5-year survivors of adolescent and young adult cancer: an American population-based cohort study. *Eur Heart J.* 2021;42(1):101-109. doi:10.1093/eurheartj/ehaa779

## **RINGRAZIAMENTI**

Desidero ringraziare il prof. Italo Porto per avermi dato l'opportunità di svolgere la mia tesi di laurea presso il reparto di Cardiologia.

Vorrei ringraziare il prof. Paolo Spallarossa per la gentilezza e la competenza con cui mi ha seguito in questi mesi e il dottor Matteo Sarocchi per essere sempre stato disponibile ad aiutarmi.

Grazie alla mia stupenda famiglia, questo traguardo lo dedico a voi.

A mio Papà, sei sempre stato e sei una fonte di ispirazione, un modello da seguire. Ti ringrazio perché hai sempre messo davanti a tutto e tutti, i sogni e la felicità di me e Niki, non facendoci mai mancare nulla; perché, se sono diventato la persona che sono oggi, la maggior parte del merito è tuo e della mamma.

A mia Mamma, la persona che più mi conosce, che sa farmi svagare anche nei momenti più stressanti, che non perde occasione per dimostrarmi il suo amore incondizionato e a cui devo tutto.

A Niki, un punto di riferimento costante, la persona che mi viene in mente nei momenti di difficoltà, non potrei desiderare sorella migliore.

A Dali, perché ci hai semplicemente migliorati e riempito le nostre vite di amore e di felicità.

Vorrei ringraziare i miei amici.

Dado, Pippo, Ari e Lele: le persone più belle che potessi incontrare nella mia vita, non riuscirei a descrivere a parole il bene che vi voglio, mi limito a dirvi che mi sento fortunato ad avervi conosciuto e ad avervi accanto ogni giorno.

Enri, Tato, Matte, Aron, Dado, Luca: perché tornare ad Acqui e trascorrere del tempo insieme è sempre un'occasione di divertimento e di felicità.

E, infine, non posso non ringraziare di cuore i miei compagni di avventure.



Simo, questi anni sarebbero stati molto più difficili senza la tua ironia, i tuoi consigli, la tua passione e determinazione. Ho conosciuto una persona incredibile che porterò sempre nel cuore.

Sara, quanto tempo trascorso insieme, quanti esami preparati, quanti “sunti” ti sei dovuta sorbire, ti ringrazio per avermi supportato e sopportato.

Paola, che ogni giorno, con la sua semplicità e il suo modo di essere, mi rende di buon umore.

Alfre, il nostro motivatore, sempre pronto a rassicurarci, sempre il primo a gioire per ogni nostro esame superato... fin dall'inizio, fin dal test d'ingresso.

Julia, amica sempre disposta ad aiutarmi e ad ascoltarmi senza pregiudizi.

Wero, divertente e solare, mia fedele alleata nel sostenere la supremazia del Piemonte sulla Liguria.

Ari, sempre pronta a farmi ridere nei momenti più imprevedibili.

Pietro, la mia guardia del corpo sestrese, il doriano più sfegatato che conosca.

Ale, Giunchi e Sari, le “levantine” più divertenti che ci siano.

Avete reso questi anni faticosi, allo stesso tempo, indimenticabili. Grazie.