

Effetti dei farmaci antineoplastici sulla funzione miocardica

LAUREANDA: FLORIANA M. BELLAVIA-RELATORE: PROF.ssa GIUSEPPINA NOVO

INTRODUZIONE E OBIETTIVI:

La cardiotossicità è uno degli effetti collaterali delle nuove terapie molecolari anti-tumorali; i farmaci impiegati nel tumore alla mammella sono notoriamente le antracicline e i taxani, associati agli anticorpi monoclonali di nuova generazione, il più impiegato è sicuramente il trastuzumab, inibitore del recettore HER2. I principali effetti cardiotossici di questi farmaci sono: ipertensione arteriosa, dolore toracico, dispnea, ridotta sensibilità allo sforzo, tromboembolismo venoso degli arti inferiori, riduzione FEVS asintomatica e alterazione ECG grafiche, come il prolungamento dell'intervallo QTc, raramente IMA. Obiettivo del nostro studio è stato quello di identificare precocemente, mediante esame ecocardiografico M-Mode e Bidimensionale, ecocardiogramma color doppler (flussi metrico e tissutale) e 2D strain, i parametri da adoperare come spie precoci di cardiotossicità nei pazienti con carcinoma mammario. Inoltre, ulteriore obiettivo del nostro studio è stato quello di dimostrare l'influenza di fattori di rischio cardiovascolare, nello sviluppo di cardiotossicità da antracicline/trastuzumab.

PROCEDURE SPERIMENTALI:

Lo studio da noi condotto è uno studio prospettico su pazienti affetti da carcinoma della mammella HER2 positivo e sottoposti a trattamento ormonale adiuvante con Trastuzumab e precedentemente con antracicline. I pazienti da noi arruolati sono stati trattati in regime di DH, nel reparto di Oncologia Medica dell'ospedale Sant'Elia di Caltanissetta e nel Dipartimento di Oncologia Medica del Policlinico Universitario "Paolo Giaccone" di Palermo. Caratteristiche cliniche dei pazienti studiati: Sono stati studiati 93 pazienti, di cui 92 donne e 1 uomo; età media [\pm DS] 56 ± 16 anni). Quattordici (13 donne e 1 uomo) erano provenienti dal reparto di Oncologia dell'ospedale Sant'Elia di Caltanissetta e 78 (tutte donne) dal Dipartimento di Oncologia del Policlinico Universitario "Paolo Giaccone". I pazienti in studio provenienti dall'ospedale "Sant'Elia" di Caltanissetta sono stati valutati da febbraio a maggio 2019, invece i pazienti provenienti dal Policlinico Universitario "Paolo Giaccone" sono stati valutati da febbraio 2014 a maggio 2019.

I pazienti candidati al trattamento con Trastuzumab/Antracicline/Taxani sono stati sottoposti precedentemente all'inizio della terapia a: visita medica con raccolta dei dati anamnestici, valutazione clinica con misurazione della pressione arteriosa ambulatoriale tramite tecnica sfigmomanometrica, misurazione del peso, altezza e BMI, valutazione dello stile di vita, alimentazione, stato nutrizionale, attività fisica, elettrocardiogramma 12 derivazioni (ECG), esame ecocardiografico transtoracico con metodica bidimensionale (2D) utilizzando l'eco cardiografo

Vivid E95 GE Healthcare con sonda bidimensionale multifrequenza a larga banda (M5S- D), color Doppler e Doppler tissutale, studio degli indici di deformazione meccanica del ventricolo sinistro (global longitudinal strain del ventricolo sinistro) e degli indici di dispersione meccanica (quest'ultima valutata come deviazione standard dei tempi di contrazione sistolica al picco). FE, TAPSE, volume indicizzato dell' atrio sx, E/E', S' settale e laterale, E' settale e laterale e Paps sono i parametri ecocardiografici che sono stati valutati maggiormente nel nostro studio. Durante la terapia i pazienti sono stati seguiti con un follow-up a cadenza trimestrale, durante il quale sono stati ripetuti tutti gli esami precedentemente elencati. I dati sono stati riportati come T0 (prima di iniziare la chemioterapia), al T1 (dopo 3-6 mesi dall' inizio della chemioterapia), al T2 (dopo 9-12 mesi dall' inizio della chemioterapia). La popolazione generale è stata ulteriormente analizzata, valutando la presenza di fattori di rischio cardiovascolare, preesistenti al trattamento oncologico. In questo modo abbiamo ottenuto due sottogruppi: Gruppo A: pazienti con uno o più fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, familiarità per malattie cardiovascolari, fumo e obesità. Gruppo B: pazienti senza fattori di rischio cardiovascolare. Abbiamo confrontato questi due sottogruppi per quanto riguarda i sintomi di nuova insorgenza, le alterazioni ecocardiografiche sia al T0 (prima di iniziare la chemioterapia), al T1 (dopo 3-6 mesi dall' inizio della chemioterapia), al T2 (dopo 9-12 mesi dall' inizio della chemioterapia) in queste nuove categorie di pazienti studiati.

RISULTATI:

Considerando i sintomi di nuova insorgenza al T1 (3-6) mesi nella popolazione generale in studio, abbiamo riscontrato: l' insorgenza di ipertensione arteriosa nel 5,37% della popolazione, di palpitazioni nel 19,35%, di IMA nell' 1,07%, di dolore toracico nel 3,23%, di dispnea nel 6,45%, di ridotta sensibilità allo sforzo nel 24,73%, invece i pazienti asintomatici durante il trattamento oncologico sono stati il 48,39%. Al T2 (9-12) mesi nella popolazione generale in studio, è stata riscontrata l' insorgenza dell' ipertensione arteriosa nel 8,85%, le palpitazioni nel 36,25%, IMA nel 2,44%, il dolore toracico nel 2,44%, la dispnea nel 5,44%, la ridotta sensibilità allo sforzo fisico nel 53,25% e il 28,22% dei pazienti è stato asintomatico. Per quanto riguarda la valutazione ecocardiografica, una variazione statisticamente significativa della FE del ventricolo sinistro non è stata riscontrata né al T1 né al T2. Anche gli indici di contrattilità longitudinale del ventricolo destro (TAPSE) non si sono ridotti significativamente al T1 e T2. Per quanto riguarda la valutazione ecocardiografica con Doppler tissutale, è stato possibile osservare una variazione statisticamente significativa di S' settale sia al T1 con p-value (0,0003) che al T2 con p-value (0,0001), di S' laterale sia al T1 con p-value (0,0007) che al T2 con p-value (0,0005), di E' settale sia al T1 con p-value

(0,0025) che al T2 con p-value (0,001), di E' laterale sia al T1 con p-value (0,0028) che al T2 con p-value (0,0016). Non si sono apprezzate variazioni statisticamente significative della PAPs nè al T1 nè al T2. E' stata riscontrata una variazione statisticamente significativa sia del GLS che della PSD sia al T1 che al T2. Questi parametri sono stati maggiormente statisticamente significativi nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare pre- esistenti (Gruppo A), soprattutto per i risultati ecocardiografici: S' settale sia al T1 con p-value (0,0002) che al T2 con p-value (0,0001), S' laterale sia al T1 con p-value (0,0006) che al T2 con p-value (0,0004), GLS sia al T1 con p-value (0,0006) che al T2 con p-value (0,0005), PSD sia al T1 p-value (0,0287) che al T2 p-value (0,0196). Anche nel Gruppo B si è riscontrata una variazione significativa sia del GLS, sia al T1 con p-value (0,04852) che al T2 con p-value (0,03857), che PSD, sia al T1 con p-value (0,042) che al T2 con p-value (0,035), anche se tali variazioni sono state minori nel suddetto gruppo rispetto al gruppo A.

CONCLUSIONI:

Gli obiettivi della cardioncologia sono quelli di prevenire il verificarsi delle complicanze cardiovascolari dei farmaci antineoplastici e di consentire il completamento del ciclo di terapia. In tale ottica risulta fondamentale individuare marcatori sempre più precoci di tossicità in modo da evitare che il danno si possa rendere clinicamente evidente. In tale ottica un ruolo importante può essere svolto dalla misurazione del GLS. La misurazione della dispersione meccanica inoltre potrebbe essere un promettente parametro aggiuntivo da misurare per rilevare la cardiotossicità. Il nostro studio conferma che tali indici si modificano precocemente in corso di trattamento con Trastuzumab, in pazienti trattati precedentemente con antracicline/ taxani. Inoltre i fattori di rischio cardiovascolare possono influenzare e potenziare l' effetto cardiotossico dei chemioterapici, per cui l' ottimizzazione del profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti oncologici è di primaria importanza prima dell' inizio della terapia oncologica.

TESI SPERIMENTALE

PAROLE CHIAVE: (ANTRACICLINE, TRASTUZUMAB, CARDIOTOSSICITA')