

# I marcatori biochimici nella valutazione della cardiotoxicità da farmaci antineoplastici: analisi sistematica della letteratura e raccomandazioni per il loro utilizzo

Alberto Dolci<sup>1</sup>, Roberto Dominici<sup>1</sup>, Daniela Cardinale<sup>2</sup>, Maria Teresa Sandri<sup>3</sup>, Mauro Panteghini<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, A.O. Luigi Sacco, <sup>2</sup>Unità di Cardiologia, Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS, <sup>3</sup>Medicina di Laboratorio, Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS, <sup>4</sup>Cattedra di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche Luigi Sacco, Università degli Studi, Milano

## Key words:

Cardiotoxicity;  
Natriuretic peptides;  
Troponin.

Chemotherapy is a well established therapeutic approach for several malignancies, but its clinical efficacy is often limited by related cardiotoxicity leading to cardiomyopathy evolving towards heart failure that may worsen the patient outcome. To detect cardiac damage, the most frequently adopted diagnostic approach is the estimation of left ventricular ejection fraction by echocardiography, showing, however, low sensitivity in early prediction of cardiomyopathy, when appropriate treatments could still improve the patient's outcome. Cardiospecific biomarkers, like cardiac troponins, show high diagnostic efficacy in the early, subclinical phase of disease, becoming positive approximately 3 months before clinical onset of cardiomyopathy. Furthermore, the increase in their concentrations is well correlated with the disease severity and may predict the occurrence of major cardiac events during follow-up. On the other hand, negative troponin concentrations may identify patients with a very low risk of cardiomyopathy (negative predictive value = 99%). For cardiac natriuretic peptides, definitive evidence about a diagnostic or prognostic role in predicting chemotherapy-induced cardiomyopathy is lacking and their practical use in this context cannot be recommended until their clinical efficacy is clearly defined.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (9): 604-611)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 28 marzo 2006; nuova stesura il 2 maggio 2006; accettato il 21 giugno 2006.

## Per la corrispondenza:

Dr. Alberto Dolci

Laboratorio Analisi  
Chimico Cliniche  
Azienda Ospedaliera  
Luigi Sacco  
Via G.B. Grassi, 74  
20157 Milano  
E-mail:  
a.dolci@hsacco.it

## Introduzione

Negli ultimi 20 anni sono stati compiuti importanti progressi nel trattamento di molte malattie neoplastiche, con un rilevante aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore<sup>1,2</sup>. Tuttavia, per raggiungere questo risultato è stato pagato un prezzo elevato in termini di effetti collaterali associati all'aggressività del trattamento antitumorale. Mentre la tossicità a livello del midollo osseo è stata in parte superata con la somministrazione di fattori ematologici di crescita e/o l'infusione di cellule staminali, la cardiotoxicità rappresenta ancora oggi uno dei fattori che più limita l'uso dei farmaci chemioterapici, con un forte impatto sulla qualità di vita e sulla sopravvivenza del paziente, indipendentemente dal problema oncologico di base.

La cardiotoxicità è inoltre in continuo aumento, come conseguenza del numero sempre crescente di pazienti che sono sottoposti a trattamento chemioterapico e dell'introduzione di nuovi farmaci antitumorali,

più aggressivi, spesso somministrati in associazione e sempre più ad alte dosi. Lo sviluppo di cardiotoxicità, anche quando asintomatica, non solo ha un impatto negativo sulla prognosi cardiologica del paziente oncologico, ma limita in modo rilevante le sue opportunità terapeutiche. La presenza, infatti, di disfunzione cardiaca, anche di lieve entità, limita la scelta dei possibili schemi terapeutici a quelli considerati meno aggressivi e, come tali, potenzialmente meno efficaci<sup>3-5</sup>. Si distinguono due forme di cardiotoxicità indotta da chemioterapia (CTX)<sup>4</sup>:

- una forma acuta o subacuta, piuttosto rara, che si può manifestare già durante la somministrazione dei farmaci chemioterapici e sino a 2 settimane dopo la fine del trattamento stesso. Le manifestazioni cliniche più frequenti possono variare da alterazioni della fase di ripolarizzazione ventricolare e della durata dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma ad aritmie sopraventricolari e ventricolari, episodi di ischemia coronarica acuta, scompenso cardiaco acuto e sindrome tipo pericardite/miocardite;

- una forma cronica, più frequente, dose-dipendente, che viene distinta a sua volta in due tipi secondo il momento di comparsa delle manifestazioni cliniche:
  - cronica precoce, entro 1 anno dalla fine della chemioterapia;
  - cronica tardiva, dopo 1 anno dalla fine della chemioterapia.

Le manifestazioni cliniche più tipiche della CTX cronica variano dalla disfunzione ventricolare sinistra sistolica e/o diastolica asintomatica, allo sviluppo di una forma severa di cardiomiopatia dilatativa, sino alla morte cardiaca. L'incidenza della CTX cronica è variabile in rapporto alla dose totale di farmaci chemioterapici somministrata, alla durata del follow-up considerato e alla definizione stessa di CTX, potendo oscillare, nei vari studi, dal 5% sino al 65% dei casi trattati<sup>4,6-8</sup>.

I farmaci potenzialmente cardiotossici di più frequente utilizzo sono elencati nella Tabella 1. Quelli associati più frequentemente a CTX sono le antracicline (doxorubicina, epirubicina), i taxani, gli agenti alchilanti e il trastuzumab, un anticorpo monoclonale di recente introduzione diretto contro il recettore-2 epidermico umano, utilizzato nel trattamento del carcinoma mammario metastatizzato e, ancor più recentemente,

in associazione alla chemioterapia adiuvante nello stesso tipo di tumore. Tra i meccanismi fisiopatologici implicati nella CTX giocano probabilmente un ruolo decisivo la formazione di radicali liberi dell'ossigeno e il sovraccarico di calcio nei miociti, in carenza di sistemi antiossidanti, come la catalasi e la superossido dismutasi, propria del tessuto miocardico, e, infine, una possibile reazione immunologica indotta dal farmaco stesso<sup>6</sup>.

## Identificazione della cardiotossicità

L'identificazione precoce dei pazienti a rischio di sviluppare CTX rappresenta un obiettivo primario sia per il cardiologo sia per l'oncologo. Questa, infatti, renderebbe possibile sul fronte oncologico una valutazione più personalizzata del programma terapeutico antitumorale e/o l'utilizzo di agenti cardioprotettori durante chemioterapia<sup>9</sup> e, sul fronte cardiologico, la pianificazione di un più stretto monitoraggio della funzione cardiaca e l'introduzione, in fase precoce, di una terapia cardiologica di prevenzione o di supporto.

Al fine di identificare il danno cardiaco in fase preclinica, sono tuttora raccomandati complessi e costosi programmi di monitoraggio della funzione cardiaca, sia durante sia dopo il trattamento chemioterapico<sup>4,10,11</sup>. Tuttavia, la maggior parte dei metodi utilizzati nella pratica clinica (ecocardiografia, angiografia con radio-nuclidi) ha mostrato una bassa accuratezza diagnostica e uno scarso potere predittivo. Altri metodi, come la biopsia endomiocardica, presentano, per la loro invasività, evidenti limiti applicativi<sup>4,10-14</sup>. Per tale motivo, sia da parte degli oncologi sia dei cardiologi, vi è una crescente aspettativa di nuovi strumenti diagnostici, non invasivi, sensibili e poco costosi, che consentano di identificare precocemente i pazienti a maggior rischio di sviluppare una disfunzione cardiaca da chemioterapici<sup>15</sup>. In quest'ottica, l'impiego di biomarcatori cardiospecifici, facilmente determinabili nel sangue, quali le troponine cardiache o i peptidi natriuretici cardiaci (PNC), è stato valutato sia in modelli animali sia in numerosi studi clinici<sup>16-18</sup>.

### Strategie convenzionali

Attualmente le linee guida oncologiche internazionali raccomandano la valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) all'inizio del trattamento chemioterapico, dopo la somministrazione di metà della dose totale prevista di antracicline e prima di ogni dose successiva<sup>19,20</sup>. Inoltre, durante il follow-up, è consigliata una valutazione della FEVS a 3, 6 e 12 mesi dalla fine del trattamento chemioterapico<sup>4,14</sup>. Una riduzione della FEVS > 10 punti percentuali, associata al raggiungimento di un valore assoluto < 50%, è considerata criterio di interruzione del trattamento<sup>21</sup>. Seguendo questa strategia, il rischio di sviluppare uno scompenso cardiaco conclamato può essere ridotto, se-

**Tabella 1.** Agenti chemioterapici con possibili effetti cardiotossici.

Antibiotici citotossici
Antracicline
Doxorubicina
Daunorubicina
Epirubicina
Idarubicina
Mitoxantrone
Bleomicina
Agenti alchilanti
Ciclofosfamide
Ifosfamide
Cisplatino
Mitomicina
Busulfan
Antimetaboliti
5-Fluorouracile
Capecitabina
Metotrexate
Fludarabina
Citarabina
Agenti antimicrotubuli
Paclitaxel
Docetaxel
Etoposide
Teniposide
Alcaloidi della Vinca (vinorelbina)
Anticorpi monoclonali
Trastuzumab (Herceptin)
Rituximab
Miscellanea
Tretinoina
Pentostatina
Interferone
Interleuchina-2

condo alcuni studi, a meno del 5% dei pazienti trattati<sup>21,22</sup>.

Sono stati, tuttavia, evidenziati alcuni chiari limiti nell'applicazione clinica di queste indicazioni<sup>15</sup>. Non tutti i pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico richiedono un monitoraggio della FEVS così frequente e ripetuto, con ripercussioni negative in termini di complessità logistica e gestionale, difficilmente sostenibili dal paziente e dal sistema sanitario<sup>23</sup>. Inoltre, sono state sollevate molte critiche circa l'utilità del monitoraggio della funzione cardiaca unicamente mediante la misura della FEVS. Questo approccio, infatti, non sembra né sensibile né specifico abbastanza da predire precocemente lo sviluppo di disfunzione cardiaca dopo chemioterapia e, inoltre, è in grado di identificare il danno cardiaco solo quando ha già avuto ripercussioni funzionali, vanificando in tal modo ogni possibile strategia di prevenzione dello sviluppo di questa forma di cardiomiopatia<sup>7,24</sup>.

### Strategie biochimiche

Nella ricerca di una valida alternativa diagnostica, la valutazione dei marcatori biochimici di danno miocardico e di disfunzione ventricolare potrebbe rappresentare un'utile strategia<sup>25</sup>. Consistenti dati sperimentali hanno, infatti, posto le basi teoriche per un loro possibile impiego clinico nel riconoscimento precoce della CTX<sup>26-29</sup>. Mutuando i criteri generali derivati dalla medicina basata sulle prove di efficacia è tuttavia ben chiaro che per l'eventuale impiego clinico di una nuova strategia diagnostica biochimica di valutazione della CTX occorre ottenere evidenze scientifiche definitive per l'identificazione di:

- marcatore biochimico da utilizzare,
- protocollo di prelievo ottimale e condizione in cui effettuare la determinazione (urgenza/non urgenza, ambulatorio/degenza),
- limite decisionale, associato alla migliore accuratezza diagnostica in termini di sensibilità e specificità cliniche e valore predittivo.

Sulla scorta di questi presupposti, abbiamo proceduto ad un'analisi di quanto finora pubblicato nella letteratura scientifica sull'argomento per cercare di definire la possibilità di un impiego clinico standardizzato dei biomarcatori nella valutazione della CTX.

### *Troponina cardiaca come indicatore di cardiotoxicità indotta da chemioterapia*

Se si esclude un discreto numero di pubblicazioni basate su segnalazioni aneddotiche, l'impiego clinico della determinazione della troponina cardiaca come marcatore di CTX è stato valutato in 7 studi con casistiche sufficientemente ampie (> 40 soggetti), che hanno utilizzato sia la troponina I sia la troponina T, in un totale di circa 1500 pazienti neoplastici (Tabella 2)<sup>30-36</sup>. La prima evidenza, molto solida, che emerge dall'analisi comparata di questi studi, è la percentuale di pazienti che mostra positività del biomarcatore, sempre com-

presa tra il 30 e 34%, tranne che in uno studio, peraltro ben differenziabile dagli altri per la diversa popolazione di neoplasie valutata<sup>33</sup>. È quindi assodato che in circa un terzo dei soggetti sottoposti a chemioterapia cardiossica, l'aumento della troponina è in grado di segnalare la presenza di un danno irreversibile del miocardio. La seconda evidenza si coglie nel fatto che, nonostante i valori di troponina cardiaca siano metodo-dipendenti, i livelli decisionali applicati nei differenti studi sono tra loro perfettamente confrontabili poiché definiti, in tutti gli studi tranne uno, come concentrazione dell'analita misurabile con una imprecisione, espressa come coefficiente di variazione, pari al 10%<sup>37</sup>. Questa omogeneità nella definizione del limite decisionale permette, nonostante la presenza in commercio di molteplici metodi per la determinazione della troponina, un'utile armonizzazione nella definizione di positività della troponina che identifica una lesione miocardica da CTX, molto importante per l'applicazione pratica del marcatore in questo tipo di pazienti, in maniera indipendente dal metodo utilizzato e dal laboratorio che lo esegue.

Non così omogenea sembra l'informazione concernente i protocolli di prelievo utilizzati nei vari studi<sup>18</sup>. Si può, infatti, notare che l'eventuale positività della troponina è stata rilevata a differenti intervalli di tempo dopo la somministrazione della chemioterapia, da cui si deriva che sono probabilmente necessari numerosi prelievi in tempi successivi per evidenziare l'aumento del marcatore<sup>38</sup>. La Tabella 3 riassume il protocollo di prelievo che può essere raccomandato. La necessità di ripetere abbastanza frequentemente i prelievi per la determinazione della troponina può comportare qualche difficoltà nel monitoraggio di pazienti non ricoverati, che dovrebbero sottoporsi al prelievo con una frequenza giornaliera, anche se non va dimenticato che il subset clinico a maggior rischio di CTX è costituito dai pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi che viene somministrata in regime di ricovero ospedaliero.

Complessivamente, le evidenze che si ricavano dagli studi finora pubblicati possono essere così riassunte:

- a) la determinazione della troponina è in grado di predire con un anticipo di almeno 3 mesi lo sviluppo di una significativa disfunzione a carico del ventricolo sinistro;
- b) l'aumento delle concentrazioni di troponina è anche predittivo del grado e della severità di questa disfunzione;
- c) tra i pazienti con troponina aumentata, la persistenza di questi aumenti 1 mese dopo l'ultima somministrazione di chemioterapici è correlabile con una probabilità di insorgenza pari all'85% di eventi cardiaci maggiori nel primo anno di follow-up;
- d) l'assenza di aumento di troponina identifica, con un valore predittivo negativo del 99%, i pazienti a più basso rischio di CTX, nei quali è altamente probabile che non si verificheranno complicanze cardiache, almeno durante il primo anno dopo la chemioterapia.

Da queste evidenze scientifiche si possono derivare i principali vantaggi dell'impiego della troponina nella

**Tabella 2.** Studi clinici utilizzando la troponina cardiaca come indicatore di cardiotoxicità da chemioterapia.

Autori	Popolazione studiata	No. pazienti (% troponina+)	Tipo di troponina	Metodo troponina (generazione)	Limite decisionale (µg/l)	Osservazioni
Cardinale et al. <sup>30</sup> , 2000	Neoplasie aggressive trattate con HDC	204 (32%)	cTnI	Dade Stratus II	> 0.50	Metodo non più disponibile in commercio
Cardinale et al. <sup>31</sup> , 2002	Cancro della mammella trattato con HDC	211 (33%)	cTnI	Dade Stratus II	> 0.50	Metodo non più disponibile in commercio
Sandri et al. <sup>32</sup> , 2003	Neoplasie aggressive trattate con HDC	179 (32%)	cTnI	Dade Stratus CS	> 0.08	Limite decisionale corrispondente alla concentrazione misurabile con un'impresione (CV) del 10%
Auner et al. <sup>33</sup> , 2003	Neoplasie ematologiche	78 (15%)	cTnT	Roche Elecsys (III)	> 0.03	Limite decisionale corrispondente alla concentrazione misurabile con un'impresione (CV) del 10%
Cardinale et al. <sup>34</sup> , 2004	Neoplasie aggressive trattate con HDC	703 (30%)	cTnI	Dade Stratus CS	> 0.08	Limite decisionale corrispondente alla concentrazione misurabile con un'impresione (CV) del 10%
Lipshultz et al. <sup>35</sup> , 2004	Leucemia linfoblastica acuta (bambini)	76 (32%)	cTnT	Roche Elecsys (III)	> 0.03	Limite decisionale corrispondente alla concentrazione misurabile con un'impresione (CV) del 10%
Kilickap et al. <sup>36</sup> , 2005	Neoplasie aggressive trattate con HDC	41 (34%)	cTnT	Roche Elecsys (III)	> 0.01	Limite decisionale corrispondente al limite di rivelabilità della metodica*

cTnI = troponina cardiaca I; cTnT = troponina cardiaca T; CV = coefficiente di variazione; HDC = chemioterapia ad alte dosi. \* per limite di rivelabilità di una metodica si intende la più bassa concentrazione realmente misurabile dell'analita (in questo caso la troponina cardiaca), tale che possa essere significativamente differenziata dal semplice "rumore di fondo" della metodica.

**Tabella 3.** Protocollo di prelievo raccomandato per l'impiego della troponina cardiaca come marcatore di cardiotoxicità.

1. Prima della chemioterapia
2. Subito dopo la chemioterapia
3. 24 h dopo
4. 48 h dopo
5. 72 h dopo
6. 1 mese dopo l'ultima somministrazione della chemioterapia

I primi 5 prelievi devono essere ripetuti ad ogni ciclo di terapia.

valutazione di una CTX, soprattutto quando comparata alle strategie attualmente disponibili come alternativa:

a) la determinazione della troponina fornisce un'informazione su un'eventuale CTX in tempi molto precoci, assai prima del momento in cui la compromissione funzionale cardiaca possa essere rilevata con altre tecniche di indagine;

b) immediatamente dopo la fine della somministrazione della chemioterapia, la determinazione della troponina permette di separare i pazienti a elevato rischio di CTX, per i quali è necessario instaurare un protocollo di stretto controllo della funzione cardiaca, da quelli a rischio molto basso, per i quali un monitoraggio cardiaco non è necessario;

c) ciò può avere un forte impatto economico nella valutazione del paziente oncologico, migliorando il rapporto costo-beneficio nella gestione di questi pazienti, visto che soggetti troponina-negativi possono essere esclusi da programmi di monitoraggio cardiaco a lungo termine con l'impiego di costose metodiche di imaging.

Un altro aspetto di notevole valore pratico, che però necessita di ulteriori dimostrazioni scientifiche, potrebbe essere rappresentato dal fatto che le elevate sensibilità e specificità della troponina nell'identificare la CTX a livello subclinico potrebbero consentire di instaurare, in tempo utile, specifiche terapie cardioprotettive, capaci di rallentare o bloccare l'evoluzione della disfunzione ventricolare dovuta alla CTX<sup>39-41</sup>. In un recente studio, la troponina T è stata utilizzata per monitorare l'efficacia della cardioprotezione con dexrazosano, un farmaco in grado di ridurre il danno ossidativo da radicali liberi, nei pazienti pediatrici affetti da leucemia linfoblastica acuta trattati con doxorubicina<sup>35</sup>.

#### *Peptici natriuretici cardiaci come indicatori di cardiotoxicità indotta da chemioterapia*

Lo sviluppo delle conoscenze riguardanti il significato fisiopatologico dei PNC e il miglioramento progressivo dei metodi di determinazione di queste molecole, ora misurabili rapidamente e con elevate prestazioni analitiche su numerosi analizzatori automatici con metodiche immunochimiche, hanno permesso di chiarire il loro ruolo diagnostico e prognostico nelle patologie cardiovascolari, specialmente nello scompenso cardiaco<sup>42</sup>. In particolare, il peptide natriuretico di tipo B (BNP) e il suo frammento amino-terminale (NT-proBNP), essendo

rapidamente prodotti e secreti a livello del ventricolo cardiaco in risposta alla distensione della sua parete, rappresentano degli efficaci indicatori di disfunzione ventricolare. Immediato, quindi, il tentativo di associare l'aumento plasmatico di questi marcatori con l'instaurarsi di una CTX cronica, che rappresenta un modello fisiopatologico di cardiomiopatia da sovraccarico<sup>16</sup>.

Ad oggi sono 13 i lavori pubblicati che hanno misurato, in pazienti oncologici in chemioterapia, i PNC di tipo B come indicatori di CTX in un totale di circa 500 pazienti (Tabella 4)<sup>43-55</sup>. È, tuttavia, evidente la disomogeneità dei dati disponibili soprattutto per quanto riguarda le diverse popolazioni esaminate. Infatti, i vari autori hanno studiato sia pazienti affetti da patologie ematologiche sia pazienti affetti da neoplasie solide, sia adulti sia bambini, con una numerosità delle casistiche spesso ridotta, tanto da superare i 100 pazienti in un solo lavoro. Inoltre, i dati forniti sono spesso incompleti, mancando informazioni anche basilari come il numero dei pazienti con valori di PNC aumentati sul totale studiato, il metodo di dosaggio utilizzato e il limite decisionale associato alla migliore accuratezza diagnostica. Relativamente agli strumenti utilizzati per documentare lo sviluppo di una disfunzione miocardica, se nella maggioranza dei lavori si è ricorso alla valutazione ecocardiografica, tuttavia alcuni autori hanno analizzato l'associazione tra PNC e disfunzione diastolica, altri hanno riportato solo l'analisi della funzione ventricolare, mentre pochi hanno esplorato il potenziale valore predittivo dell'aumento dei PNC nell'evidenziare lo sviluppo nel tempo di disfunzione cardiaca<sup>45,46,52,53,55</sup>. Infine, solamente 8 studi hanno utilizzato un metodo di misura di BNP o NT-proBNP disponibile commercialmente, e solo 3 di questi un metodo completamente automatizzato, con risultati quindi trasferibili in contesti clinici differenti<sup>46-48,50,52-55</sup>.

A margine di tutte le limitazioni riportate, emerge chiaramente una mancanza di univocità nelle conclusioni dei vari lavori che, a parte le segnalazioni aneddotiche di aumenti, quasi sempre contenuti, delle concentrazioni dei PNC dopo chemioterapia, non sono in grado di dimostrare una loro definitiva utilità come indicatori di CTX, essendo i risultati in un significativo numero di lavori parzialmente o totalmente negativi<sup>45,46,48,50,51</sup>. Quanto, inoltre, possa realmente incidere l'effetto inibitorio da parte della doxorubicina sull'espressione genica del BNP dimostrato nell'animale da esperimento non è dato sapere<sup>56</sup>. Dati preliminari, recentemente presentati, relativi ad una piccola coorte di pazienti paiono tuttavia suggerire un possibile effetto paradossale di diminuzione della concentrazione di NT-proBNP in pazienti in trattamento chemioterapico con questo farmaco<sup>57</sup>.

In attesa di definitive evidenze, non è quindi oggi possibile raccomandare l'impiego routinario del dosaggio dei PNC per la valutazione della CTX, anche se alcuni risultati preliminari sono suggestivi di un loro potenziale utilizzo. Nuovi studi prospettici che includano ampie coorti di pazienti, che impieghino metodi ben

**Tabella 4.** Studi clinici utilizzanti i peptidi natriuretici cardiaci di tipo B come indicatori di cardiotoxicità da chemioterapia.

Autori	Popolazione studiata	No. pazienti (% PNC+)	Tipo di PNC studiato	Metodo BNP/NT-proBNP	Limite decisionale	Conclusioni
Suzuki et al. <sup>43</sup> , 1998	Neoplasie ematologiche	27 (?)	BNP	Non specificato	Non specificato	Aumento concentrazioni post-trattamento
Nousiainen et al. <sup>44</sup> , 1998	Leucemia mieloide acuta	10 (?)	BNP	Metodo RIA non commerciale	Non specificato	BNP associato con disfunzione diastolica
Nousiainen et al. <sup>45</sup> , 1999	Linfomi non Hodgkin	28 (25%)	BNP	Metodo RIA non commerciale	8.5 pmol/l	BNP non predittivo
Okumura et al. <sup>46</sup> , 2000	Leucemia acuta	13 (?)	BNP	Shonogi IRMA (manuale)	40 ng/l	BNP non correlato con la frazione di eiezione, ma associato con lo sviluppo di insufficienza cardiaca
Hayakawa et al. <sup>47</sup> , 2001	Bambini con cancro	34 (?)	BNP	Shonogi IRMA (manuale)	Non specificato	Aumento concentrazioni nei pazienti con disfunzione ventricolare
Meinardi et al. <sup>48</sup> , 2001	Carcinoma della mammella	39 (?)	BNP	Shonogi IRMA (manuale)	Non specificato	Aumento concentrazioni post-trattamento, non associato con disfunzione ventricolare
Nousiainen et al. <sup>49</sup> , 2002	Linfomi non Hodgkin	28 (?)	BNP	Metodo RIA non commerciale	Non specificato	BNP associato con disfunzione diastolica
Poutanen et al. <sup>50</sup> , 2003	Bambini con cancro	39 (?)	BNP	Shonogi IRMA (manuale)	Non specificato	Nessuna utilità clinica
Daugaard et al. <sup>51</sup> , 2005	Neoplasie aggressive trattate con HDC	107 (?)	BNP	Metodo RIA non commerciale	Non specificato	Non utile per sostituire la stima della frazione di eiezione
Sandri et al. <sup>52</sup> , 2005	Neoplasie aggressive trattate con HDC	52 (69%)	NT-proBNP	Roche Elecsys	Maschi > 88 ng/l (≤ 50 anni), > 227 ng/l (> 50 anni); femmine > 153 ng/l (≤ 50 anni), > 334 ng/l (> 50 anni);	Aumento persistente associato con lo sviluppo di una disfunzione cardiaca
Horacek et al. <sup>53</sup> , 2005	Leucemia mieloide acuta	15 (?)	NT-proBNP	Roche Elecsys	Non specificato	Aumento concentrazioni post-trattamento
Pichon et al. <sup>54</sup> , 2005	Carcinoma della mammella	79 (49%)	BNP	Shonogi IRMA (manuale)	51.3 ng/l	Per diagnosticare lo sviluppo di insufficienza cardiaca: sensibilità 83,3% (IC 95% 52-97%), specificità 90,2% (IC 95% 86-94%)
Soker et al. <sup>55</sup> , 2005	Neoplasie ematologiche	31 (?)	NT-proBNP	Roche Elecsys	Non specificato	Aumento concentrazioni nei pazienti con disfunzione ventricolare

BNP = peptide natriuretico di tipo B; HDC = chemioterapia ad alte dosi; IC = intervallo di confidenza; IRMA = metodo immunoradiometrico; NT-proBNP = frammento amino-terminale del peptide natriuretico di tipo B; PNC = peptide natriuretico cardiaco; RIA = metodo radioimmunologico.

validati e disponibili commercialmente e che confrontino BNP/NT-proBNP con indicatori consolidati di cardiotoxicità, inclusa la troponina cardiaca, sono indispensabili a questo proposito.

## Conclusioni

La CTX ha un pesante impatto clinico e prognostico per il paziente oncologico. La sua identificazione precoce è strategica per attivare strategie terapeutiche preventive e di supporto cardiovascolare. Il ruolo della determinazione della troponina cardiaca nella stratificazione del rischio di CTX presenta oggi basi di solida evidenza, che consigliano un impiego routinario di questo biomarcatore per la valutazione di questo importante problema clinico.

## Riassunto

La chemioterapia rappresenta un approccio terapeutico consolidato nel trattamento delle neoplasie maligne, ma la sua efficacia clinica è spesso limitata dall'effetto cardiотossico, che può determinare una cardiomiopatia dilatativa ed evolvere verso l'insufficienza cardiaca conclamata a prognosi spesso infausta. Lo strumento diagnostico più utilizzato in questo contesto è la valutazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro mediante ecocardiografia, che risulta però poco efficace nel predire la cardiomiopatia in una fase precoce, quando un intervento correttivo potrebbe ancora migliorare la prognosi. Negli ultimi anni, marcatori biochimici cardiospecifici, come le troponine, hanno dimostrato un'elevata efficacia nell'evidenziare il danno da chemioterapia in fase subclinica, positivizzandosi in media 3 mesi prima dell'esordio clinico della disfunzione cardiaca. Inoltre, l'entità del loro aumento è proporzionale al grado di severità della disfunzione ed è utile per predire, con un'elevata probabilità (85%), l'insorgenza di eventi cardiaci maggiori, identificando, inoltre, i pazienti a bassissimo rischio di complicanze con un valore predittivo negativo del 99%. Dalla letteratura non emergono, invece, evidenze definitive che consentano di raccomandare l'impiego dei peptici natriuretici cardiaci per la valutazione della cardiotoxicità da farmaci antineoplastici.

*Parole chiave:* Cardiotoxicità; Peptidi natriuretici; Troponina.

## Bibliografia

1. Micheli A, Mugno E, Krogh V, et al, for the EUROPREVAL Working Group. Cancer prevalence in European registry areas. *Ann Oncol* 2002; 13: 840-65.
2. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, et al. Cancer survivorship – Genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 15-25.
3. Kakavas PW, Ghalie R, Parrillo JE, Kaizer H, Barron JT. Angiotensin converting enzyme inhibitors in bone marrow transplant recipients with depressed left ventricular function. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 859-61.
4. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000; 22: 263-302.
5. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004; 22: 322-9.

6. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339: 900-5.
7. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 699-709.
8. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1738-43.
9. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracyclines-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol* 2005; 131: 561-78.
10. Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 235-42.
11. Lipshultz SE, Colan SD. The use of echocardiography and Holter monitoring in the assessment of anthracycline-treated patients. In: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, eds. Long-term complications of treatment of children and adolescents for cancer. Philadelphia, PA: Wiley-Liss, 1993: 45-62.
12. McKillop JH, Bristow MR, Goris ML, Billingham ME, Bockemuehl K. Sensitivity and specificity of radionuclide ejection fraction in doxorubicin cardiotoxicity. *Am Heart J* 1983; 106: 1048-56.
13. Nielsen D, Jensen JB, Dombrowsky P, et al. Epirubicin cardiotoxicity: a study of 135 patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1806-10.
14. Meinardi MT, van der Graaf WTA, van Veldhuisen DJ, Gieterma JA, de Vries EG, Sleijfer DT. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1999; 25: 237-47.
15. Benvenuto GM, Ometto R, Fontanelli A, et al. Chemotherapy-related cardiotoxicity: new diagnostic and preventive strategies. *Ital Heart J* 2003; 4: 655-67.
16. Sparano JA, Brown DL, Wolff AC. Predicting cancer therapy-induced cardiotoxicity: the role of troponins and other markers. *Drug Saf* 2002; 25: 301-11.
17. Herman EH, Lipshultz SE, Ferrans VJ. The use of cardiac biomarkers to detect myocardial damage induced by chemotherapeutic agents. In: Wu AHB, ed. *Cardiac markers*. 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press, 2003: 87-109.
18. Adamcova M, Sterba M, Simunek T, et al. Troponin as a marker of myocardial damage in drug-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 457-72.
19. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Children Cancer Study Group. *Pediatrics* 1992; 89: 942-9.
20. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 521-47.
21. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med* 1987; 82: 1109-18.
22. Mitani I, Jain D, Joska TM, Burtneess B, Zaret BL. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 132-9.
23. Sabel MS, Levine EG, Hurd T, et al. Is MUGA scan neces-

- sary in patients with low-risk breast cancer before doxorubicin-based adjuvant therapy? Multiple gated acquisition. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 425-8.
24. Ayash LJ, Wright JE, Tretyakov O, et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics: correlation with cardiac toxicity and tumor response. *J Clin Oncol* 1992; 10: 995-1000.
  25. Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, Raimondi R, Fossier V. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 323-34.
  26. Herman EH, Lipshultz SE, Rifai N, et al. Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Res* 1998; 58: 195-7.
  27. Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, et al. Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2237-43.
  28. Herman EH, Zhang J, Rifai N, et al. The use of serum levels of cardiac troponin T to compare the protective activity of dexrazoxane against doxorubicin- and mitoxantrone-induced cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 48: 297-304.
  29. Koh E, Nakamura T, Takahashi H. Troponin-T and brain natriuretic peptide as predictors for adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Circ J* 2004; 68: 163-7.
  30. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 517-22.
  31. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002; 13: 710-5.
  32. Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, et al. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem* 2003; 49: 248-52.
  33. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2003; 82: 218-22.
  34. 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: 2749-54.
  35. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effects of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351: 145-53.
  36. Kilickap S, Barista I, Akgul E, et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2005; 16: 798-804.
  37. Panteghini M. The new definition of myocardial infarction and the impact of troponin determination on clinical practice. *Int J Cardiol* 2006; 106: 298-306.
  38. Auner HW, Tinchon C, Quehenberger F, Linkesch W, Sill H. Troponins in prediction of cardiotoxic effects. *Lancet* 2001; 357: 808.
  39. Feleszko W, Mlynarczuk I, Balbowiec-Iskra E, et al. Lovastatin potentiates antitumor activity and attenuates cardiotoxicity of doxorubicin in three tumor models in mice. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2044-52.
  40. Okumura K, Jin D, Takai S, Miyazaki M. Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in adriamycin-induced cardiomyopathy in hamsters. *Jpn J Pharmacol* 2002; 88: 183-8.
  41. Simunek T, Klimtova I, Kaplanova J, et al. Study of daunorubicin cardiotoxicity prevention with pyridoxal isonicotonyl hydrazone in rabbits. *Pharmacol Res* 2005; 51: 223-31.
  42. Emdin M, Clerico A, Clemenza F, et al. Recommendations for the clinical use of cardiac natriuretic peptides. *Ital Heart J* 2005; 6: 430-46.
  43. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J* 1998; 136: 362-3.
  44. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, et al. Acute neurohumoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients. *Eur J Haematol* 1998; 61: 347-53.
  45. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, et al. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1999; 62: 135-41.
  46. Okumura H, Iuchi K, Yoshida T, et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol* 2000; 104: 158-63.
  47. Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M, Hori H, Ito M, Sakurai M. Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 4-9.
  48. Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, et al. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2746-53.
  49. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med* 2002; 251: 228-34.
  50. Poutanen T, Tikanoja T, Riikonen P, Silvast A, Perkkio M. Long-term prospective follow-up study of cardiac function after cardiotoxic therapy for malignancy in children. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2349-56.
  51. Daugaard G, Lassen U, Bie P, et al. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 87-93.
  52. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005; 51: 1405-10.
  53. Horacek JM, Pudil R, Tichy M, et al. The use of biochemical markers in cardiotoxicity monitoring in patients treated for leukemia. *Neoplasma* 2005; 52: 430-4.
  54. Pichon MF, Cvitkovic F, Hacene K, et al. Drug-induced cardiotoxicity studied by longitudinal B-type natriuretic peptide assays and radionuclide ventriculography. *In Vivo* 2005; 19: 567-76.
  55. Soker M, Kervancioglu M. Plasma concentrations of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin-induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy. *Saudi Med J* 2005; 26: 1197-202.
  56. Chen S, Garami M, Gardner DG. Doxorubicin selectively inhibits brain versus atrial natriuretic peptide gene expression in cultured neonatal rat myocytes. *Hypertension* 1999; 34: 1223-31.
  57. Bhatheja R, Taneja D, Bakhru M, et al. Paradoxical decrease in plasma N-terminal-proBNP (NT-proBNP) levels in patients receiving doxorubicin chemotherapy and declining left ventricular ejection fraction. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 66A.