

## **Il dilemma del cardioncologo nella gestione del paziente con stenosi aortica severa e cancro: come e quando trattare ?**

**Bisceglia I, Canale ML, Parrini I, Lestuzzi C, Russo G, Gulizia MM, Colivicchi F, Gabrielli D.**

La stenosi aortica calcifica (SA) è una condizione comune della popolazione degli anziani e anche il cancro si verifica anche più frequentemente con l'avanzare dell'età con un impatto notevole sulla mortalità. In questo report proponiamo i principali contenuti della Review pubblicata dal gruppo del MD Anderson Cancer Centre su Current Cardiology Reports (The Onco-cardiologist Dilemma: to Implant, to Defer, or to Avoid Transcatheter Aortic Valve Replacement in Cancer Patients with Aortic Stenosis? Curr Cardiol Rep. 2019 Jul 8;21(8):83. doi: 10.1007/s11886-019-1166-0). Nell'articolo viene ricordato come nello studio sul rischio di aterosclerosi nelle comunità (ARIC), lo stato di salute cardiovascolare identificato da una serie di marcatori ( fumo, indice di massa corporea, colesterolo totale, pressione sanguigna, attività fisica e glicemia ) sia associato con una minore incidenza di SA e cancro dopo i 75 anni<sup>1</sup>.

La radioterapia gioca un ruolo importante nella genesi della SA ed è descritta una prevalenza del 16% a 20 anni dal trattamento<sup>2</sup>. Gli effetti a distanza possono essere la fibrosi mediastinica e l'aorta a porcellana, condizioni che rendono problematica la sostituzione valvolare chirurgica (SV) facendo prediligere l'impianto valvolare aortico transcateretere (TAVI).

La prevalenza del cancro nei pazienti con SA varia dal 5,4 al 26%. Nel lavoro viene riferito il dato interessante del riscontro occasionale di cancro durante la valutazione TC di stenosi aortica prima della TAVI nel 4,2% dei casi<sup>3</sup>. Altro dato importante che viene sottolineato è la possibilità del riscontro occasionale di noduli polmonari  $\geq 5$  mm durante l'esecuzione della TC effettuata in previsione di TAVI. In realtà lo studio di riferimento riporta che tale reperto, osservato nel 18% dei pazienti, solo in due pazienti si sia associato a cancro del polmone nel follow-up di 455 giorni, per cui di per se non dovrebbe ostacolare il trattamento con TAVI ma c'è un invito a una valutazione che tenga conto della posizione, della dimensione del nodulo e della prognosi generale del paziente<sup>4</sup>.

Per quanto riguarda la prognosi viene riportato uno studio retrospettivo condotto su pazienti con SA e cancro si è osservata una mortalità a 5 anni del 48% per lo più legata alla progressione del cancro (59%) e in quarto dei casi a scompenso cardiaco. La prognosi si è mostrata peggiore nei pazienti di età avanzata, sintomatici per sincope e insufficienza cardiaca o AVA  $<0,75$  cm<sup>2</sup><sup>5</sup>. Si è inoltre osservato in un altro studio che la prognosi è peggiore non solo nei pazienti con cancro attivo ma anche nei pazienti con storia di cancro<sup>6</sup>.

La prognosi dei pazienti con stadio avanzato di cancro è sfavorevole indipendentemente dall'AVA come mostrato dai risultati dello studio OCEAN TAVI, in cui la presenza di metastasi del cancro è stata associata ad un aumento della mortalità nonostante il successo TAVI<sup>7</sup>. Al contrario è stato osservato che i pazienti con SA sintomatica o con AVA  $<0,75$  cm<sup>2</sup> e cancro in fase precoce beneficiano della sostituzione valvolare per cui andrebbe forzata la chirurgia dopo il trattamento chemio-radioterapico<sup>5</sup>.

Gli autori sottolineano che la presenza di ambedue le patologie, cancro e SA rende complessi gli snodi decisionali terapeutici per cui ad alcuni malati di cancro con SA viene impropriamente negato l'accesso al trattamento della valvulopatia. I pazienti vengono esclusi dalla sostituzione valvolare per i rischi correlati al cancro quali il sanguinamento e dall'altro non vengono candidati a chirurgia oncologica per la severità della SA. Inoltre i pazienti con cancro spesso non vengono candidati a sostituzione valvolare perché la SA viene ritenuta una seconda priorità rispetto al trattamento del cancro e ancora per l'età avanzata o la fragilità dei pazienti.

Un problema importante riferito nei pazienti oncologici è che la chirurgia valvolare richiede la circolazione extracorporea che si pensa possa indurre immunosoppressione e aumentare l'infiammazione peggiorando la prognosi del cancro soprattutto nei pazienti ematologici o con tumore del polmone; tuttavia non ci sono evidenze robuste che confermino questa ipotesi<sup>8-9</sup>. Viene inoltre osservato, che in recenti studi retrospettivi la sopravvivenza è stata significativamente più lunga nei pazienti con SA severa sottoposti a chirurgia indipendentemente dallo stato del cancro o dalla presenza di metastasi<sup>10-11</sup>.

Il dato più significativo che emerge dal lavoro è che, se si considera il cancro attivo come una maggiore comorbidità che renda proibitivo il rischio chirurgico, la TAVI rappresenta l'intervento di scelta che può essere preso in considerazione in diversi stadi della malattia neoplastica. I pazienti con diagnosi di cancro in fase iniziale possono ricevere un trattamento oncologico ed essere valutati per una successiva TAVI non appena la remissione è confermata; in altri casi, l'esecuzione della TAVI consente il trattamento chirurgico oncologico successivo. Nel registro TOP-AS condotto su 222 pazienti provenienti da 18 centri TAVI l'outcome a 30 giorni è risultato simile nei pazienti con e senza cancro mentre la mortalità a 1 anno è circa doppia nei pazienti oncologici ed è correlata alla progressione della malattia. Tra i pazienti che sono sopravvissuti 1 anno dopo la TAVI un terzo era in remissione o guarito dal cancro. Nei pazienti con cancro in fase iniziale non si osservava una mortalità più elevata rispetto ai pazienti senza tumore mentre la malattia in fase di progressione era un forte predittore di mortalità<sup>12</sup>. Nel lavoro viene infine ricordato che nella fase terminale di malattia va preferito un approccio più conservativo volto al miglioramento della qualità della vita durante il trattamento palliativo. Per quanto attiene la fragilità del paziente non sono disponibili linee guida che riguardanti la fragilità nella scelta tra TAVI o chirurgia nei pazienti con cancro.

In uno studio recente si è osservato che l'uso di TAVI nei pazienti con cancro è in costante aumento e si associa con un minor rischio di danno acuto renale, minore durata dell'ospedalizzazione e maggiore probabilità di dimissione a domicilio rispetto ai pazienti sottoposti a sostituzione valvolare chirurgica<sup>13</sup>. Pertanto il vantaggio principale della TAVI rispetto alla chirurgia è che i tempi di recupero sono più brevi e nei pazienti che richiedono chemioterapia la terapia oncologica può essere iniziata prima.

Si può pertanto concludere che in presenza di cancro e SA severa sintomatica è necessaria una valutazione della SA da parte di un board (VALVE TEAM) che comprenda oncologo, chirurgo, cardiologo esperto in imaging, cardiologo interventista e palliativista. La strategia terapeutica è dipendente dalla prognosi del paziente e prevede la terapia medica se è inferiore a 6 mesi, la valvuloplastica se compresa tra 6-12 mesi mentre se superiore a 12 mesi occorre, nella scelta tra TAVI e chirurgia, valutare il rischio legato al cancro e al paziente: presenza di cancro attivo, fragilità, pregressa RT e trombocitopenia.

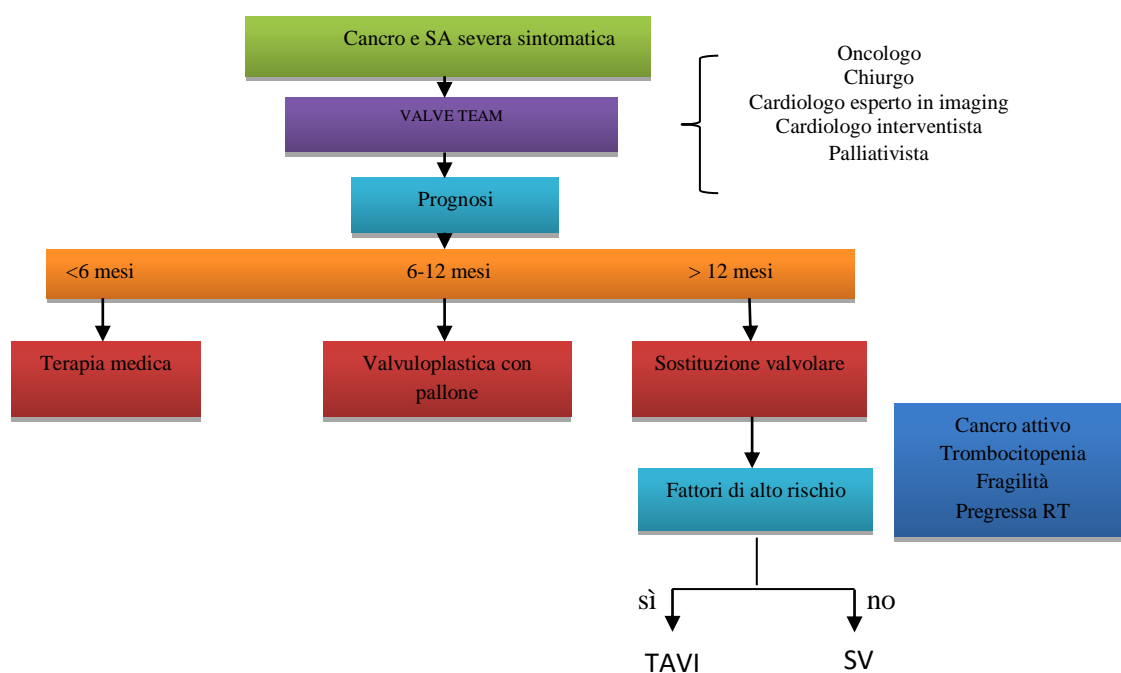


Fig 1 mod da Balanescu et al . Curr Cardiol rep 2019

- 1) Sengeløv M, Cheng S, Biering-Sørensen T, Matsushita K, Konety S, Solomon S, et al. Ideal cardiovascular health and the prevalence and severity of aortic stenosis in elderly patients. *JAmHeart Assoc.* 2018;7(3):e007234
- 2) Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2552–65
- 3) Ben-Dor I, Waksman R, Hann N, Raizon A, Satler L, Torguson R, et al. Utility of radiologic review for noncardiac findings on multislice computed tomography in patients with severe aortic stenosis evaluated for transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2010;105:1461–4
- 4) Schmidt Vietmeier B, Kaleschke G, Schülke C, Görlich D, Schliemann C, Kessler T, Schulze ABI, Buerke B, Kuemmel A, Thrull M, Wiewrodt R, Baumgartner H, Berdel WE, Mohr M. Thoracic Malignancies and Pulmonary Nodules in Patients under Evaluation for Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): Incidence, Follow Up and Possible Impact on Treatment Decision. *PLoS One.* 2016 May 12;11(5):e0155398
- 5) Okura Y, Ishigaki S, Sakakibara S, Yumoto C, Hashitate M, Sekine C, Fujita T, Takayama T, Ozaki K, Sato N, Minamino T. Prognosis of Cancer Patients with Aortic Stenosis Under Optimal Cancer Therapies and Conservative Cardiac Treatments. *Int Heart J.* 2018 Jul 31;59(4):750-758
- 6) Minamino-Muta E, Kato T, Morimoto T, Taniguchi T, Nakatsuma K, Kimura Y, et al. Malignant disease as a comorbidity in patients with severe aortic stenosis: clinical presentation, outcomes, and management. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018;4(3):180–8

- 7) Watanabe Y, Kozuma K, Hioki H, et al. Comparison of results of transcatheter aortic valve implantation in patients with versus without active cancer. *Am J Cardiol* 2016; 118: 572-7.
- 8) Cardiopulmonary bypass has a modest association with cancer progression: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2013 Nov 3;13:519;
- 9) Braile DM, Evora PRB. Cardiopulmonary bypass and cancer dissemination: a logical but unlikely association. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018;33:I-II).
- 10) Yusuf SW, Sarfaraz A, Durand JB, Swafford J, Daher IN. Management and outcomes of severe aortic stenosis in cancer patients. *Am Heart J*. 2011 Jun;161(6):1125-32. 11)
- 11) Plumereau F, Pinaud F, Roch A, Baufreton C. Do patients with haematological malignancy who need cardiopulmonary bypass have a short-term higher mortality or a higher chance of disease progression? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Sep;19(3):474-8
- 12) Landes U, Iakobishvili Z, Vronsky D, Zusman O, Barsheshet A, Jaffe R, Jubran A, Yoon SH, Makkar RR, Taramasso M, Russo M, Maisano F, Sinning JM, Shamekhi J, Biasco L, Pedrazzini G, Moccetti M, Latib A, Pagnesi M, Colombo A, Tamburino C, D'Arrigo P, Windecker S, Pilgrim T0, Tchetché D, De Biase C, Guerrero M, Iftikhar O, Bosmans J, Bedzra E, Dvir D, Mylotte D, Sievert H, Watanabe Y, Søndergaard L, Dagnegård H, Codner P, Kodali S, Leon M, Kornowski R. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Oncology Patients With Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Jan 14;12(1):78-86.
- 13) Guha A, Dey AK, Arora S, Cavender MA, Vavalle JP, Sabik JF III, Jimenez E, Jneid H, Addison D. Contemporary Trends and Outcomes of Percutaneous and Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Cancer. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jan 21;9(2):e01424