

# MONITORAGGIO DELLA CARDIOTOSSICITA' NEI PAZIENTI ONCOLOGICI SOTTOPOSTI A TERAPIE ANTINEOPLASTICHE IN CORSO DI PANDEMIA COVID-19

Irma Bisceglia, Maria Laura Canale e Iris Parrini  
Task Force Cardioncologia ANMCO

La pandemia COVID-19 ha letteralmente sconvolto i sistemi sanitari a livello internazionale, imponendo decisioni molto difficili e articolate ma soprattutto dilemmi etici sull'allocazione delle risorse. Si è imposta una modalità di assistenza che prevede una limitazione dei rapporti fisici tra persone per ridurre l'esposizione dei pazienti e del personale. I dati preliminari provenienti dalla Cina suggeriscono che il problema è particolarmente rappresentato nei pazienti con comorbidità preesistenti, in particolare le malattie cardiovascolari e il cancro con un più alto rischio non solo di contrarre l'infezione, ma anche di avere esiti peggiori. Il rischio inoltre può essere ancora più elevato in coloro che sono affetti da entrambe le patologie, soprattutto la popolazione degli anziani<sup>1-2</sup>. Il dato è apparso estremamente allarmante poiché il cancro e le malattie cardiovascolari sono tra le malattie più diffuse e pertanto a rischio di impatto potenzialmente devastante della pandemia da coronavirus 2019 (COVID-19).

In questo report proponiamo un articolo che tratta di un argomento di estrema attualità e che propone le possibili modifiche di monitoraggio della cardiotossicità da applicare durante la pandemia COVID - 19. L'articolo è stato pubblicato da un gruppo di autorevoli esperti di imaging in cardioncologia su JACC CardioOncology, in versione non ancora definitiva, per offrirne una immediata visibilità (Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, Ky B, Liu JE, Lopez-Mattei JC, Amir E, Thavendiranathan P. Modified Routine Cardiac Imaging Surveillance of Adult Cancer Patients and Survivors during the COVID-19 Pandemic 2020 Apr 16. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.00). L'obiettivo degli autori è stato quello di fornire un orientamento, basato sulle evidenze disponibili, su come attuare la sorveglianza cardiaca di routine in questo contesto "storico", con la consapevolezza dei possibili cambiamenti delle raccomandazioni in base alla evoluzione della pandemia.

Il primo aspetto che viene sottolineato dagli autori è che, pure essendo il monitoraggio con metodiche di imaging il cardine della cardioncologia, va ricordato che la maggior parte delle raccomandazioni si basa sul consenso di esperti e che la resa delle stesse metodiche non è spesso adeguata per consentire diagnosi precoci e modifiche di comportamento clinico terapeutico nei pazienti asintomatici. Può essere pertanto attuabile durante la pandemia l'adozione di misure

temporanee che consentano di trovare un equilibrio tra diagnosi precoce e prevenzione della cardiotoxicità da chemioterapie e rischio di trasmissione da COVID-19 mediante approcci individualizzati che diano priorità ai pazienti ad alto rischio di cardiotoxicità e consentano il rinvio degli esami per i pazienti a basso rischio. Tale condotta non dovrebbe escludere comunque il monitoraggio dei sintomi, la correzione dei fattori di rischio cardiovascolare e la gestione della malattia in tutti i pazienti.

Il lavoro si concentra sulla gestione delle terapie potenzialmente più cardiotossiche, le antracicline e il trastuzumab, per le quali le Linee Guida ASCO raccomandano la valutazione ecocardiografica basale con l'obiettivo di individuare i pazienti a rischio di cardiotoxicità nel lungo termine<sup>3</sup>.

Viene suggerito pertanto di limitare l'imaging in fase di pandemia e riservarlo ai pazienti con maggiori probabilità di avere esami patologici o comunque a maggior rischio di sviluppare cardiotoxicità nel breve-medio termine, in particolare se può determinare l'inizio di una terapia cardioprotettiva o condizionare la gestione della chemioterapia (Tabella 1).

Viene proposto per l'inizio del trattamento con antracicline, indipendentemente dalle dosi, di candidare in via prioritaria ad imaging cardiaco di base i pazienti con cardiopatia nota o sospetta, basata sulla storia clinica - pregresso infarto del miocardio, cardiomiopatia, aritmie, valvulopatie, pazienti con segni o sintomi di disfunzione ventricolare, pazienti con 2 o più fattori di rischio per cardiotoxicità tra cui età  $\geq$  60 anni, ipertensione, diabete, dislipidemia, fumo o obesità. Per i pazienti asintomatici e a basso rischio viene consigliato di ottimizzare i fattori di rischio prima della chemioterapia e il rinvio degli esami di imaging a dopo la fine delle restrizioni associate a COVID-19.

Nel caso di pazienti che presentino quale unico fattore di rischio le alte dosi di antracicline ( $> 250$  mg/m<sup>2</sup> e ancora maggiore se  $>400$  mg/m<sup>2</sup>) si può soprassedere alla valutazione basale e rinviare l'imaging al raggiungimento di queste dosi o al completamento delle antracicline.

Per il monitoraggio durante trattamento viene ricordato come le linee guida ASCO facciano riferimento a criteri fondati sulla valutazione dei fattori di rischio e sul giudizio clinico mentre la Società Europea di Oncologia Medica pone indicazione ad esami in base ai dosaggi praticati: ogni 100 mg/m<sup>2</sup> oltre i 250 mg/m<sup>2</sup><sup>4</sup>. Inoltre viene ricordato che un registro pubblicato recentemente ha dimostrato che seppure la cardiotoxicità cumulativa sia frequente (37,5%), in realtà per la maggior parte dei casi si osservano forme lievi e moderate che non influenzano la mortalità per cui è possibile soprassedere ai controlli di routine durante il trattamento con antracicline

riservandoli a situazioni che possano condizionare significativamente i comportamenti clinici con adozione di strategie cardio protettive: comparsa di segni o sintomi di insufficienza cardiaca, necessità di implementare dosi di antracicline oltre i 400 mg/m<sup>2</sup> o presenza di cardiopatia o fattori di rischio multipli e necessità di assumere dosi oltre 250 mg/m<sup>2</sup>.

Per il trastuzumab viene proposta una valutazione basale nelle donne con cardiopatia nota, segni o sintomi di disfunzione cardiaca 2 o più fattori di rischio che comprendono età  $\geq$  60 anni, ipertensione, diabete, dislipidemia, fumo, obesità e pretrattamento con antracicline, mentre viene proposto il rinvio delle metodiche di imaging nel caso in cui sia disponibile un esame eseguito nei 6 mesi precedenti con FE  $\geq$ 55% e assenza di valvulopatia significativa. Per il monitoraggio viene suggerito, in tempi di pandemia COVID -19, un cambiamento nel regime di monitoraggio delle donne senza fattori di rischio cardiovascolare e non sottoposte a pretrattamento con antracicline: viene infatti proposto di eseguire l'imaging solamente a 6 e 12 mesi. Nelle pazienti con fattori di rischio come la esposizione ad antracicline precedenti, età  $\geq$ 60 anni, ipertensione, diabete, dislipidemia, fumo, obesità si conferma indicazione ai controlli trimestrali standard dettati dalle linee guida ESMO e dalle raccomandazioni FDA. Tuttavia, le pazienti che presentino valori di FE ai limiti inferiori (50-55%), una FE ridotta su uno studio precedente, cardiopatia nota o qualsiasi segno o sintomo di insufficienza cardiaca dovrebbero continuare ad eseguire l'imaging come nella normale pratica clinica. In caso di sospetto di sviluppo di insufficienza cardiaca durante consulto eseguito per via telematica i pazienti dovrebbe ricevere l'imaging tempestivamente. Le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo che ricevono trattamento prolungato con trastuzumab sono a maggior rischio di sviluppare cardiotossicità con un tempo mediano dimostrato essere in un recente studio di 8-11 mesi<sup>6</sup>. Per tale motivo si può indicare studio di imaging ogni 6 mesi nelle pazienti asintomatiche, rinviando alla fine delle restrizioni COVID gli esami successivi in caso di referti di normalità.

Per quanto riguarda la gestione dei pazienti sopravvissuti a neoplasie di età pediatrica, adolescenza e anche di età adulta, le attuali linee guida raccomandano la sorveglianza a lungo termine nei pazienti a più alto rischio, in base alle caratteristiche del paziente e alle esposizioni al trattamento. Trattandosi di una preoccupazione che investe il lungo termine appare ragionevole rinviare lo screening dei sopravvissuti asintomatici al termine della pandemia (Tabella 1).

In conclusione si possono prendere in considerazione diverse modifiche alle pratiche di routine dell'imaging cardiaco nei pazienti affetti da cancro durante la pandemia COVID-19. Ovviamente si tratta di misure temporanee con un probabile minimo rischio assoluto a breve termine.

I suggerimenti nascono dall'integrazione dei dati della letteratura disponibile con l'esperienza clinica e tutte le variazioni devono essere discusse in collaborazione tra cardiologi e oncologi con la massima attenzione ai pazienti che hanno bisogno di essere educati e informati. Tali approcci, sostengono gli autori, permetteranno alla comunità cardio-oncologica di aiutare ad "appiattire la curva" in epoca COVID-19.

Infine, in merito all'adozione di norme precauzionali che consentano di eseguire gli esami ecocardiografici in sicurezza, vengono elencati i comportamenti adottabili durante l'esame ecocardiografico che tengono conto delle indicazioni della Società Americana di Ecocardiografia (<https://www.asecho.org/ase-statement-covid-19/>) e che considerano attentamente "*Whom to Image*", "*Where to Image*" e "*How to Image*" per ridurre i rischi della trasmissione (Tabella 2).

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020.
- 2) Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395:507-513
- 3) Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, Dent S, Douglas PS, Durand JB, Ewer M, Fabian C, Hudson M, Jessup M, Jones LW, Ky B, Mayer EL, Moslehi J, Oeffinger K, Ray K, Ruddy K, Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2017 Mar 10;35(8):893-911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400. Epub 2016 Dec 5.
- 4) Curigliano G, Lenihan D, Fradley M et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol 2020;31:171-190.
- 5) López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D, Cardinale D, Canales Albendea M, Feliu Batlle J, Rodríguez Rodríguez I, Rodríguez Fraga O, Albaladejo A, Mediavilla G, González-Juanatey JR, Martínez Monzonis A, Gómez Prieto P, González-Costello J, Serrano Antolín JM, Cadenas Chamorro R, López Fernández T. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. Eur Heart J. 2020 Feb 4. pii: ehaa006. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa006.
- 6) Calvillo-Arguelles O, Abdel-Qadir H, Suntheralingam S, Michalowska M, Amir E, Thavendiranathan P. Trastuzumab-Related Cardiotoxicity and Cardiac Care in Patients With HER2 Positive Metastatic Breast Cancer. Am J Cardiol 2020;125:1270-1275.

**Modificazioni temporanee suggerite per il monitoraggio dei pazienti in corso di terapie antineoplastiche in corso di pandemia COVID- 19**

<b>Monitoraggio di routine</b>	<b>Modificazioni durante COVID-19</b>
<b>Pre trattamento con antracicline</b>	
Valutazione basale sempre.	Valutazione basale se cardiopatia nota (pregresso infarto, cardiomiopatia, aritmie, valvulopatia significativa) ; segni e sintomi di disfunzione cardiaca; $\geq 2$ fattori di rischio CV per cardiotossicità; alte dose di antraciclina ( $\geq 250\text{mg} / \text{m}^2$ ).
<b>Durante trattamento con antracicline</b>	
<p>LG ASCO: imaging di routine nei pazienti asintomatici ad aumentato rischio di disfunzione vsx con frequenza determinata da giudizio clinico.</p> <p>LG ESMO - dopo ogni ulteriore <math>100 \text{ mg} / \text{m}^2</math> oltre <math>250 \text{ mg} / \text{m}^2</math>.</p> <p>Ripetere precocemente l'imaging dopo la diagnosi di cardiotox per guidare la ripresa della CT o titolare la terapia cardiologica.</p>	<p>Nessuno screening di routine in pazienti asintomatici</p> <p>Imaging nei pazienti con segni / sintomi di disfunzione cardiaca, alte dosi di doxorubicina (<math>\geq 400\text{mg} / \text{m}^2</math>) o quelli che raggiungono <math>250\text{mg} / \text{m}^2</math>, cardiopatia preesistente o più fattori di rischio CV con continua necessità di antracicline.</p> <p>Ripetere precocemente l'imaging dopo la diagnosi di cardiotox.</p>
<b>Pre trattamento con trastuzumab</b>	
Valutazione basale sempre	Valutazione basale se cardiopatia nota (pregresso infarto, cardiomiopatia, aritmie, valvulopatia significativa) ; segni e sintomi di disfunzione cardiaca; $\geq 2$ fattori di rischio CV per cardiotossicità ; trattamento precedente o concomitante con AC.
<b>Durante trattamento con trastuzumab</b>	
Monitoraggio ogni 3 mesi	Imaging a 6-12 mesi in assenza di pretrattamento con AC Imaging a 3-6-12 mesi se precedente terapia con AC, età $\geq 60$ anni, fattori di rischio CV. Continuare ogni 3 mesi se cardiopatia nota, segni o sintomi di disfunzione cardiaca; FE ai limiti inferiori. Se malattia metastatica imaging ogni 6 mesi. Oltre il primo anno differire qualsiasi ulteriore imaging se assenza di sintomi e valori di normalità. Ripetere l'imaging alla diagnosi di cardiotox per guidare la ripresa della CT o titolare la terapia cardiologica.

## Sopravvissuti a tumori di età periatrica, adolescenza

Imaging non oltre 2 anni dal completamento di trattamento, a 5 anni dalla diagnosi e ogni 5 anni Imaging in adolescenti e giovani adulti sopravvissuti ogni 1-2 anni in pazienti a rischio	Rinviare esami fino a fine pandemia in assenza di modificazioni cliniche
---	--

## Sopravvissuti a tumori di età adulta

Imaging a 6-12 mesi dopo il trattamento negli asintomatici ad alto rischio, poi a 2 anni e poi periodicamente Imaging in sopravvissuti sintomatici	Rinviare follow up in assenza di modificazioni cliniche
---	---

### **Tabella 1 modificata**

CV = cardiovascolari; Vsx = ventricolare sx; cardiotox = cardiotossicità; CT = chemioterapia;  
AC=antracicline

### **Norme precauzionali per l'esecuzione dell'ecocardiografia**

1. Sale dedicate in zone COVID free per pazienti immunodepressi
2. Capacità di memorizzare immagini
3. Considerare quali esecutori medici o sonographers quelli a più basso rischio di esposizione al COVID 19
4. Evitare cavi ECG
5. Utilizzare guaine per le sonde e utilizzare confezioni di gel ad ultrasuoni monouso per minimizzare la trasmissione
6. Eseguire studi brevi e focalizzati sulla funzione vsx
7. Utilizzare i DPI secondo le linee guida ospedaliere per proteggere sonografers e pazienti
8. Eseguire analisi qualitativa e soprattutto quantitativa dell'esame off line per ridurre il tempo di contatto con il paziente
9. Considerare tecniche di imaging alternative (es. MUGA) più rapide e con minor tempo di esposizione paziente/operatore
10. Riconsiderare tra cardiologi e oncologi la effettiva necessità degli esami e la possibilità di rinviarli

### **Tabella 2 modificata**