

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Scempenso cardiaco e cancro: cosa hanno in comune?

Le malattie cardio-vascolari (CV) e il cancro sono oggi le principali cause di morte. Negli ultimi decenni si è visto che entrambi sono più comuni in soggetti in cui si sommano certi fattori di rischio. Anche se lo studio dei fattori di rischio e le misure preventive vengono affrontati separatamente dagli studiosi di epidemiologia interessati alle malattie CV o a quelle neoplastiche, l'uomo non è composto di compartimenti stagni. Dati sempre più evidenti indicano come gli stessi fattori di rischio possono portare a malattia CV in un individuo, causare il cancro in un altro, o addirittura provocare entrambe le malattie nello stesso individuo. Questa revisione riassume le attuali conoscenze sui fattori di rischio comuni per lo scompenso cardiaco (HF), una delle più gravi malattie CV, e per il cancro.

1. Fattori di rischio per scompenso

I fattori di rischio importanti sono età, sesso, malattia coronarica (CAD), infarto del miocardio (MI), ipertensione, diabete mellito e obesità. A loro volta, anche CAD e MI vengono influenzati da diversi fattori di rischio CV consolidati, quali dieta, stile di vita sedentario e fumo. Inoltre, per valutare il rischio di sviluppare HF stanno emergendo punteggi di rischio genetico.

2. Fattori di rischio per cancro

Nella previsione del rischio oncologico individuale ci sono molte sfide:

- la latenza prolungata;
- la coesistenza di molteplici fattori di rischio, ciascuno dei quali può dare un contributo relativamente piccolo;
- la conoscenza incompleta dei meccanismi causali del cancro.

I fattori di rischio accertati sono etnia, età, sesso, fattori genetici, indice di massa corporea, storia oncologica familiare, fumo, mancanza di attività fisica, anche se rimane poco chiaro l'effetto causale di diversi di questi fattori.

Le strategie preventive si concentrano principalmente sullo stile di vita, mentre sono stati finora inefficaci sulla riduzione dell'insorgenza di nuove neoplasie altri provvedimenti supplementari, con farmaci, vitamine o altri componenti alimentari.

3. Collegamento tra fattori di rischio per HF e cancro

Sembra plausibile che HF e cancro marcino di pari passo, data la grande sovrapposizione di fattori di rischio: HF e cancro spesso convivono e stanno emergendo evidenze di rapporti diretti tra le due malattie. Per una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base di queste malattie, vengono qui discussi i fattori di rischio più importanti e i loro rapporti.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

3.1. Ipertensione

Ipertensione come fattore di rischio di cancro

L'ipertensione è un fattore di rischio prevalente e ben consolidato per l'HF, con una relazione causale tra ipertensione e rimodellamento cardiaco. Tuttavia, è meno nota l'associazione fra ipertensione e cancro, ipotizzabile, dai pochi studi a disposizione, come piccola ma significativa. In questa relazione hanno importanza la fisiopatologia dell'ipertensione e la terapia. Analizzando singolarmente le diverse classi di anti-ipertensivi:

- gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone in una grande metanalisi hanno prodotto un effetto benefico su tutti gli *end-point* del cancro (sopravvivenza globale, libera da progressione e libera da malattia);
- i β -bloccanti migliorano i sintomi, riducono l'ospedalizzazione e aumentano la sopravvivenza nei pazienti con HF, ma sono neutri riguardo a vari tipi di cancro, ad eccezione forse del cancro del pancreas, nel quale è stato segnalato un effetto benefico;
- per i calcio-antagonisti non è mai stata descritta alcuna relazione con il cancro.

Cancro come fattore di rischio di ipertensione

La presenza di cancro può influire sull'ipertensione:

- in un'ampia coorte retrospettiva la più alta incidenza di ipertensione è stata osservata nel cancro gastrico e ovarico;
- il trattamento chemioterapico (citotossico e/o *target*) è stato associato con un aumento medio del rischio di ipertensione tra 2 e 3.5 volte, rispetto ai periodi senza chemioterapia;
- oltre alla nota associazione della chemioterapia con ipertensione di nuova insorgenza, un possibile meccanismo potrebbe essere l'alterazione dell'angiogenesi e l'azione diretta sulla funzione vascolare indotte dalla chemioterapia.

Non sono da dimenticare inoltre altri fattori che possono contribuire all'ipertensione, quali l'ansia data dalla consapevolezza di avere un tumore, ecc.

3.2. Diabete mellito (DM)

I pazienti con DM hanno un aumentato rischio di sviluppare HF e quelli con scompenso cardiaco sono a più alto rischio di sviluppare DM. Questa relazione reciproca tra HF e DM è molto forte, ma la presenza di DM è anche associata a un aumento dell'incidenza di cancro. I meccanismi proposti includono:

- aumento dell'infiammazione;
- aumento dello *stress* ossidativo, effetti diretti dell'iperglicemia e del segnale insulinico, e vari altri fattori;
- un ulteriore rischio è stato osservato nei pazienti in terapia insulinica (da sola o in combinazione con terapie orali), forse per un'elevazione dell'IGF-I.

Invece, studi sperimentali con metformina, la terapia orale di prima linea nel DM, hanno suggerito suoi effetti anti-neoplastici, confermati da meta-analisi di studi epidemiologici.

3.3. Obesità

Obesità e scompenso

L'associazione tra obesità e HF è nota da molto tempo, ma mentre nei pazienti obesi il rischio di sviluppare HF è più alto, esiste un vantaggio di sopravvivenza per i pazienti sovrappeso/obesi rispetto a quelli normopeso. Questo paradosso potrebbe sussistere anche nei pazienti con cancro.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Obesità e cancro

Sovrappeso e obesità sono associati a un aumento del rischio relativo di sviluppare cancro (si ipotizza che il 20% dell'incidenza di cancro sia correlato all'obesità). Probabilmente questi effetti sono dovuti a uno stato di infiammazione cronica di basso grado, che può portare a danno del DNA e aumento della probabilità di mutazioni maligne.

L'ipercolesterolemia, il più importante fattore di rischio nello sviluppo della CAD, gioca un ruolo importante nell'aterosclerosi (e quindi nei processi infiammatori a essa connessi) e può ulteriormente aumentare il rischio di cancro. Questo dato è stato già dimostrato nel topo e si cominciano a vedere dati anche nell'uomo (p.e. nel cancro della mammella).

3.4. Genere

Differenze di genere nell'HF

Fino a poco tempo fa il tipico paziente affetto da HF era maschio e aveva avuto un MI. Tuttavia, negli ultimi anni, l'HF sta aumentando nelle donne, che:

- tendono a sviluppare HF in età più avanzata;
- hanno più spesso HF con frazione di eiezione conservata;
- sono più sintomatiche;
- tendono ad avere più comorbilità rispetto agli uomini.

Gli uomini con HF hanno maggiore probabilità rispetto alle donne di essere trattati con ACE-inibitori, β -bloccanti e antagonisti dei recettori mineralcorticoidi. Il genere non influenza comunque la mortalità nei pazienti con HF.

Differenze di genere nel cancro

- Gli uomini hanno maggiori probabilità di vedersi diagnosticati in età più giovane sia HF che cancro.
- La prevalenza del cancro varia ampiamente tra uomini e donne da paese a paese, e l'Europa è caratterizzata da sorprendenti differenze geografiche in tal senso.
- I più comuni tipi di cancro colpiscono mammella femminile, colon-retto, polmone e prostata. La morte oncologica dipende più frequentemente da tumore polmonare, colo-rettale, mammario e pancreatico.

3.5. Fattori genetici

Sia la malattia CV che il cancro hanno numerosi fattori di rischio genetici, ma non molti sono condivisi. Esistono mutazioni genetiche ereditarie (germinali) e acquisite (somatiche).

3.6. Fumo

Il fumo è un fattore di rischio noto sia per CAD che per cancro, specialmente polmonare e vescicale. Esiste una relazione inequivocabile tra fumo e cancro. È stato anche studiato l'effetto del fumo e dell'incidenza del cancro in pazienti che hanno sofferto di MI prima dello sviluppo del cancro. È rassicurante la riduzione dei tumori di nuova insorgenza in pazienti che hanno interrotto (o ridotto) il fumo.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

3.7. Infarto miocardico

Negli ultimi tempi è stata stabilita un'associazione tra MI e cancro, con rischio ancora più alto nei pazienti che sviluppano HF dopo l'evento. Ipercolesterolemia e fumo sono solo alcuni dei fattori di rischio per questo processo ischemico. Come è noto, il meccanismo alla base del MI è il blocco dell'afflusso di sangue in una determinata regione del miocardio, a causa della rottura di una placca aterosclerotica in un'arteria coronaria, che fa intuire immediatamente l'associazione con diversi fattori di rischio per cancro e HF.

4. Farmaci CV e rischio di cancro

Dei farmaci anti-ipertensivi si è già detto nel capitolo sull'ipertensione.

4.1. Diuretici

Ritenzione idrica e congestione sono segni distintivi dell'HF, associate a sintomi severi ed esiti negativi. Poiché milioni di persone in tutto il mondo usano diuretici, anche un piccolo aumento del tasso di incidenza del cancro avrebbe un impatto significativo, ma fortunatamente non esiste una chiara dimostrazione di aumento del rischio di cancro. Un recente articolo basato sul Registro Oncologico Danese ha destato scalpore, descrivendo un aumento del rischio di cancro cutaneo con idroclorotiazide, ascritto a una maggiore fotosensibilità indotta dai tiazidici.

4.2. Statine

Non è stato finora dimostrato con sicurezza un effetto benefico delle statine sul cancro, nonostante dati preliminari positivi, dovuti soprattutto alle proprietà anti-infiammatorie.

4.3. Aspirina

Ci sono evidenze preliminari sulla prevenzione del cancro data da aspirina a basso dosaggio, ma mancano risultati sicuri.

Il meccanismo protettivo dell'aspirina potrebbe essere diverso nella malattia CV e nel cancro: nella malattia CV sarebbe dovuto agli effetti anti-piastrinici, mentre nel cancro potrebbe essere dovuto a meccanismi ciclo-ossigenasi-dipendenti e indipendenti.

4.4. Farmaci anti-diabetici orali

Esiste una forte relazione tra DM, malattie CV e cancro.

Nel capitolo del DM si è già trattata l'insulina.

La metformina è il farmaco più comunemente prescritto per DM di tipo 2, con efficacia preventiva sulle complicanze micro- e macro-vascolari. L'azione anti-tumorale della metformina potrebbe essere associata alla riduzione dei livelli circolanti di insulina e IGF-I.

4.5 Radiazioni

L'ipotetico rischio addizionale di neoplasia nel corso della vita è relativamente alto nei pazienti sottoposti a diverse procedure di diagnostica radiologica cardiaca, in particolare all'angiografia coronarica. È quindi necessario considerare questo elemento nei pazienti più giovani.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

5. Terapia dello scompenso influenzata dal cancro

La strategia di trattamento dei pazienti che sviluppano il cancro può essere alterata dalla presenza di HF e una diagnosi oncologica potrebbe influire sul modo di trattare i pazienti con HF. È, infatti, possibile che non si possa mantenere il trattamento ottimale per HF per il deterioramento dello stato di salute provocato dal tumore o dalla somministrazione di farmaci anti-tumorali.

6. Da singoli fattori di rischio a meccanismi fisiopatologici condivisi

Oltre ai fattori di rischio, HF e cancro hanno in comune diversi meccanismi fisiopatologici, come l'aumento dello *stress* ossidativo, l'attivazione dei sistemi neuro-ormonali e la disregolazione del sistema immunitario. L'infiammazione è riconosciuta come fenomeno fisiopatologico condiviso tra HF e cancro e recentemente sono state presentate prove convincenti che hanno sottolineato l'importanza dell'infiammazione in entrambe le malattie. Il bloccante dell'interleuchina-1 β canakinumab ha portato a una riduzione di circa il 15% degli eventi CV avversi maggiori in confronto con *placebo* in pazienti con malattia CV, ma ha anche ridotto la mortalità oncologica di circa il 40% e l'incidenza di carcinoma polmonare di oltre il 50%.

7. Matrice cardiaca extra-cellulare e stroma tumorale

L'interesse principale nello studio dell'HF si focalizza sui cardiomiociti, che possono subire cambiamenti strutturali (ipertrofia) e funzionali (alterazioni sarcomeriche e dei flussi di calcio). Tuttavia, il cuore contiene notevoli quantità di tessuto connettivo, tanto che la maggior parte delle cellule cardiache non sono cardiomiociti, ma fibroblasti, cellule endoteliali e cellule infiammatorie. Molte di queste cellule producono proteine della matrice extra-cellulare, il cui aumento è sempre correlato allo sviluppo di HF.

Le principali cellule studiate nel cancro sono le cellule neoplastiche dell'organo primitivamente interessato dal tumore. Tuttavia, come nell'HF, c'è un'evidenza sempre maggiore che il tessuto di sostegno, denominato stroma tumorale, svolga un ruolo cruciale nella crescita tumorale e nella risposta (o insensibilità) al trattamento.

Sta aumentando la consapevolezza che il micro-ambiente tumorale, come nell'HF, svolga un ruolo molto importante nel promuovere la stimolazione o l'arresto della crescita cellulare, nell'angiogenesi e nella dinamica del programma molecolare dei tumori. Il micro-ambiente tumorale può rispondere a specifici fattori scatenanti, come l'obesità, che è stata dimostrata aumentare il contenuto di mio-fibroblasti, l'inflammasoma e molti altri elementi dello stroma.

8. Angiogenesi

Angiogenesi e tumori

Il processo fisiologico di formazione di nuovi vasi sanguigni è essenziale per la crescita di strutture come tumori e metastasi. I tessuti a proliferazione più rapida sono caratterizzati dalla formazione insufficiente e sproporzionata di vasi sanguigni; l'ischemia che ne deriva è l'innescò per il rilevamento dell'ipossia, compresa la produzione di fattore inducibile dall'ipossia, e per la sintesi di fattori di crescita, come VEGF e FGF, ma anche di ossido nitrico, angiopoietine e molti altri fattori. È ormai generalmente accettata l'esistenza di un interruttore angiogenico, che può spostarsi dall'assenza netta di angiogenesi all'angiogenesi potenziata, dove è attiva la

Aggiornamenti Scientifici FADOI

neo-vascolarizzazione a sostegno della crescita tumorale.

I recenti progressi nella comprensione dei meccanismi angiogenetici hanno portato allo sviluppo di agenti anti-angiogenetici, che bloccano efficacemente la crescita del tumore e delle metastasi, tra cui i più importanti sono gli inibitori del VEGF, come bevacizumab, e gli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI).

Angiogenesi e scompenso

Nell'HF ipossia e ischemia tissutali non sono generalmente accompagnate da crescita proporzionale dei vasi. È stato osservato che nella cardiomiopatia dilatativa e in altre forme di scompenso cardiaco è presente una produzione insufficiente di fattori pro-angiogenetici, che può contribuire alla progressione dell'HF. Alcuni hanno sostenuto l'uso di fattori pro-angiogenetici contro l'HF.

Farmaci anti-angiogenetici e scompenso

Data l'importanza dell'angiogenesi nella normale fisiologia cardiaca, non sorprende che i farmaci anti-angiogenetici abbiano effetti collaterali cardiaci. L'incidenza di tossicità CV associata ad anti-VEGF e TKI è sostanziale: in molti pazienti si osservano aumenti acuti della pressione arteriosa e una proporzione sostanziale sviluppa ipertensione; il loro uso è associato allo sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra, HF ma anche ischemia miocardica.

9. Immunologia

Negli ultimi decenni è diventato sempre più evidente il ruolo essenziale giocato nel rimodellamento cardiaco da processi immuni innati e a seguito di segnali infiammatori. Cardiomiociti e fibroblasti cardiaci esprimono molecole e recettori del sistema immunitario innato. Inoltre, l'attivazione del sistema immunitario adattativo, che richiede la cooperazione specifica tra cellule presentanti l'antigene e recettori specifici sulle cellule T, svolge un ruolo importante nella guarigione dell'infarto e nel rimodellamento cardiaco, che può avere forti ripercussioni per la fisiologia di organi lontani, compresi i tumori.

Negli ultimi anni si è verificato un cambiamento drammatico nel panorama delle terapie oncologiche, seguito alla scoperta delle terapie immunitarie con inibitori del *check-point* immunitario. Con l'uso di questi farmaci è emersa la possibilità di una complicanza cardiaca fatale: un sistema immunitario "troppo attivato" può causare una miocardite fulminante, con un tasso di mortalità di quasi il 50%. Poiché la terapia immunitaria ha molti benefici, l'indicazione al suo uso si sta rapidamente espandendo e queste complicanze purtroppo diventeranno più frequenti.

Allo stesso modo, lo sviluppo del cancro deriva in parte da un'alterazione immunologica. Durante la formazione del cancro, che spesso dura diversi anni, l'interazione delle cellule tumorali con lo stroma tumorale e il microambiente può sfuggire alla rilevazione del sistema immunitario. Diversi fattori coinvolti nell'HF, come fattori di crescita (VEGF, PDGF), interleuchine (IL-1, IL6, TNF-alfa) e cellule del sistema immunitario, come leucociti e macrofagi, possono causare la formazione di tumori e il rimodellamento cardiaco patologico.

Bibliografia

1. Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res* DOI: [10.1093/cvr/cvz035](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz035).