

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Cancro e cardiopatie

PREMESSA

L'incidenza del cancro è aumentata nei pazienti con malattia cardio-vascolare (CV) e scompenso cardiaco (HF) e i pazienti con HF spesso muoiono di cancro.

Recentemente sono emersi dati in modelli murini che dimostrano come alcuni fattori circolanti presenti nell'HF promuovano crescita e sviluppo tumorale, fornendo così la prova che ci può essere una relazione causale tra le due malattie. In effetti, esistono diversi meccanismi fisiopatologici comuni che le collegano: infiammazione, attivazione neuro-ormonale, *stress* ossidativo e disfunzione del sistema immunitario. Questi meccanismi condivisi, in combinazione con vari fattori di rischio, possono spiegare perché i pazienti con HF siano inclini a sviluppare un cancro.

Lo studio di questi collegamenti fra HF e cancro sta rapidamente diventando un nuovo entusiasmante campo di ricerca e il presente documento (1) ha rivisto i dati più recenti. È evidente che oltre agli approfondimenti sui meccanismi, si richiede una consapevolezza clinica, essenziale per ottimizzare le strategie di trattamento dei pazienti con una storia di HF che hanno sviluppato un cancro.

EPIDEMIOLOGIA DELL'INCIDENZA DEL CANCRO NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Molti pazienti con HF muoiono per cause non CV e secondo tre importanti studi (2-4) il 34–39% di tutti i decessi non CV erano correlati al cancro. Da notare che la mortalità era molto più spesso dovuta a cancro piuttosto che, ad esempio, a insufficienza renale, *ictus*, infezioni/sepsi o BPCO, tutte comorbidità molto studiate e accettate come fattori prognostici rilevanti nel quadro dello HF.

SCOMPENSO CARDIACO E SVILUPPO DI CANCRO

La maggior parte degli studi sull'HF si è concentrata sullo scompenso dopo infarto del miocardio. La presenza di una seconda malattia letale nel quadro dell'HF ha forti implicazioni prognostiche. In effetti, nei pazienti con HF c'è un numero crescente di comorbidità non cardiache, con un rischio maggiore di ricoveri ospedalieri per qualsiasi causa ($P < 0.001$). Queste comorbidità, incluso il cancro, hanno effetti simili sulla mortalità nei pazienti con HF a frazione di eiezione conservata e compromessa e una recente presa di posizione della *Heart Failure Association* raccomanda di dedicare maggiore attenzione all'incidenza del cancro nei pazienti con HF.

I pazienti con HF hanno tassi di mortalità più elevati dopo qualsiasi tipo di trattamento oncologico: spesso ricevono farmaci cardio-tossici e devono essere sottoposti a stretta sorveglianza. I medici dovrebbero ottimizzare la terapia dell'HF prima di avviare qualunque trattamento oncologico. D'altra parte, i malati di cancro sottoposti alla terapia specifica potrebbero andare incontro a complicanze dovute sia al cancro che alla terapia stessa, come ipotensione, deplezione di elettroliti e peggioramento acuto della funzionalità renale causato da vomito e/o diarrea.

Tutti questi fattori influenzano l'attuale terapia dell'HF. Potrebbe essere necessario sospendere il trattamento o ridurre le dosi dei farmaci. È fondamentale una stretta collaborazione tra cardiologi e oncologi per migliorare la gestione di questi pazienti, ed entrambi devono comprendere benefici e rischi di trattare in modo subottimale o addirittura non trattare una o entrambe le patologie.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

FATTORI DI RISCHIO CONDIVISI TRA SCOMPENSO CARDIACO E CANCRO

Ipertensione, obesità, fumo, diabete e stile di vita inappropriato sono associati sia alla malattia CV che all'incidenza del cancro.

La modifica dei fattori di rischio, generalmente consigliata allo scopo di ridurre il rischio di malattia CV, potrebbe aiutare a ridurre anche la suscettibilità al cancro.

Ipertensione

L'ipertensione è un fattore di rischio silenzioso ma estremamente frequente, che dà un contributo significativo alla malattia CV, in particolare all'HF. Un incremento pressorio di 10 mm Hg è stato correlato a un aumentato rischio di incidenza del cancro negli uomini, (HR 1.07, IC95% 1.04–1.09) e alla mortalità oncologica in entrambi i sessi (uomini HR 1.12, IC95% 1.08-1.15; donne HR 1.06, IC95% 1.02-1.11).

L'interazione tra ipertensione e cancro non appare molto semplice. Un ruolo potrebbe essere giocato da VEGF, che promuove la neo-angiogenesi, fenomeno chiave nella genesi tumorale.

Obesità

L'obesità è collegata sia all'HF che al cancro. Si stima oggi che un quinto dei tumori sia correlato all'obesità. Questa è associata a uno stato pro-infiammatorio cronico, che potrebbe causare danni al DNA e aumentare la probabilità di trasformazioni maligne.

Inoltre, il tessuto adiposo produce notevoli quantità di estrogeni, rendendo le donne più vulnerabili ai tumori ormono-sensibili, come il carcinoma ovarico e mammario. I soggetti obesi mostrano aumentati livelli di insulina e di IGF-I, che ad alti livelli sono stati associati con lo sviluppo di cancro. Oltre agli ormoni, il tessuto adiposo produce numerose adipochine (p.e. leptina), il che porta a un complesso e deleterio secretoma.

Soggetti con più basso peso in età adulta hanno ridotto rischio di cancro al colon.

Fumo e inquinamento atmosferico

Il fumo fa scattare più meccanismi deleteri. Un suo componente chiave, la nicotina, è stato implicato nella patogenesi della malattia CV e del cancro. Nei pazienti con pregresso infarto, l'esposizione a prodotti dell'inquinamento da traffico, quali i nitrogeni, è stata associata a cancro.

Diabete mellito

L'ipotesi di legame fra insulina e cancro postula un ruolo centrale svolto da elevati livelli di IGF, che promuovono la proliferazione cellulare. Le metanalisi hanno associato a livelli elevati sierici di IGF un aumento del rischio di tumore del colon-retto, della prostata e del carcinoma mammario pre-menopausale.

Stile di vita

La modifica dello stile di vita è un potente strumento per combattere la malattia CV, ma ridurre i fattori di rischio CV può ridurre anche l'incidenza di cancro.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

FISIOPATOLOGIA: FATTORI CIRCOLANTI

Nell'HF, numerose proteine vengono secrete dal cuore e dagli organi coinvolti, e alcune vengono usate come biomarcatori per facilitare la diagnosi e stratificare il rischio o indirizzare i trattamenti. Un numero considerevole di fattori circolanti secreti nell'HF sono proteine biologicamente attive che possono agire sugli organi periferici, compresi i tumori. Nell'HF ci sono elevati livelli di fattori cancerogeni, come TNF- α , interleuchina-6 e VEGF. Rimane poco chiaro se il cuore si comporti come un vero organo endocrino, anche se stanno emergendo dati per cui la condizione di HF sembra portare di per sé a una maggiore suscettibilità allo sviluppo o alla progressione del cancro.

ALTRI MECCANISMI FISIOPATOLOGICI CHE COLLEGANO SCOMPENSO E CANCRO

L'attivazione cronica di sistemi regolatori essenziali, come l'infiammazione, lo *stress* neuro-ormonale, lo *stress* ossidativo e il sistema immunitario, può spiegare il legame tra HF e cancro e diverse comorbilità, in particolare le malattie infiammatorie croniche, sono state collegate sia all'HF che al cancro.

Attivazione neuro-ormonale

L'attivazione del sistema renina–angiotensina–aldosterone (RAAS) è una delle più importanti risposte omeostatiche compensatorie nell'HF. Mira inizialmente a sostenere la pressione arteriosa e la gittata cardiaca con vaso-costrizione e ipertrofia cardiaca; tuttavia, l'attivazione cronica innesca effetti dannosi per il cuore, i reni e i vasi. Ad esempio, l'aumento dell'espressione del recettore dell'angiotensina II tipo 1 è associata a tumori più avanzati e prognosi peggiore. D'altra parte, la modulazione del RAAS sembra possa influenzare la crescita tumorale (ma i dati sono ancora insufficienti).

Stress ossidativo

Uno dei principali fattori contribuenti allo *stress* ossidativo è rappresentato dai ROS (*reactive oxygen species*), che giocano un ruolo importante sia nell'HF che nel cancro.

La ricerca sperimentale dimostra che l'integrazione di fibre alimentari ha effetti benefici sullo *stress* ossidativo nel tessuto cardiaco e riduce l'incidenza del cancro. Inoltre, nell'HF si verifica un aumento della glicolisi e un'alterazione dell'ossidazione del glucosio, con conseguente produzione di lattato. Nell'HF e nelle cellule tumorali si ha un'*up-regulation* della PDK (PDH-kinasi, che fosforila e inibisce la PDH – piruvico deidrogenasi). PDK e PDH svolgono un ruolo chiave nel metabolismo ossidativo mitocondriale.

Infiammazione

L'infiammazione di bassa intensità è strettamente correlata all'HF, ma è anche legata allo sviluppo del cancro. È plausibile che fattori infiammatori di origine cardiaca possano esercitare effetti sulla crescita tumorale.

Sistema immunitario

La disfunzione del sistema immunitario è legata allo sviluppo sia del cancro che dell'HF. L'afflusso di diverse cellule immunitarie è una necessità nella risposta precoce alla *noxa*, nel tentativo di limitare e riparare il danno iniziale, ma l'attivazione cronica sembra esercitare un effetto negativo.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

FARMACI CARDIO-VASCOLARI: INDUTTORI O INIBITORI DELL'INCIDENZA DEL CANCRO?

La causalità in questo campo è difficile da dimostrare, data la complessità dell'intreccio dei percorsi e la mancanza di prove di intervento mirate.

Ad oggi, sono state pubblicate tre grandi metanalisi (5-7) che hanno studiato gli effetti dei farmaci anti-ipertensivi alla luce del cancro di nuova insorgenza: in una, in cui sono state studiate tutte le classi di farmaci anti-ipertensivi, è stato osservato un aumento relativo del 5-10% del rischio di cancro o di morte correlata al cancro nei soggetti che utilizzavano sartani, ACE-inibitori, β -bloccanti, diuretici e calcio-antagonisti; altre due metanalisi non hanno però confermato tali dati. I dati per gli agenti anti-ipertensivi non sono quindi ancora chiari e deve essere ancora stabilita pienamente l'importanza dell'ipertensione nello sviluppo del cancro.

Un altro trattamento codificato nella prevenzione di eventi avversi in pazienti con malattia CV è l'aspirina: tra le altre proprietà è stato segnalato anche un effetto benefico nell'incidenza del cancro colo-rettale, ma uno studio recente non ha confermato i dati.

Infine, le statine non sembrano associate a una ridotta incidenza di cancro, ma l'evidenza è molto scarsa.

BIBLIOGRAFIA

1. de Boer RA, et al. Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur J Heart Fail* [2019, 21: 1515-25](#).
2. Massie BM, et al; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* [2008, 359: 2456-67](#).
3. Pitt B, et al; TOPTCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* [2014, 370: 1383-92](#).
4. McMurray JJ, et al. PARADIGM HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* [2014, 371: 993-1004](#).
5. Sipahi I, et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* [2010, 11: 627-36](#).
6. ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* [2011, 29: 623-35](#).
7. Bangalore S, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol* [2011, 12: 65-82](#).