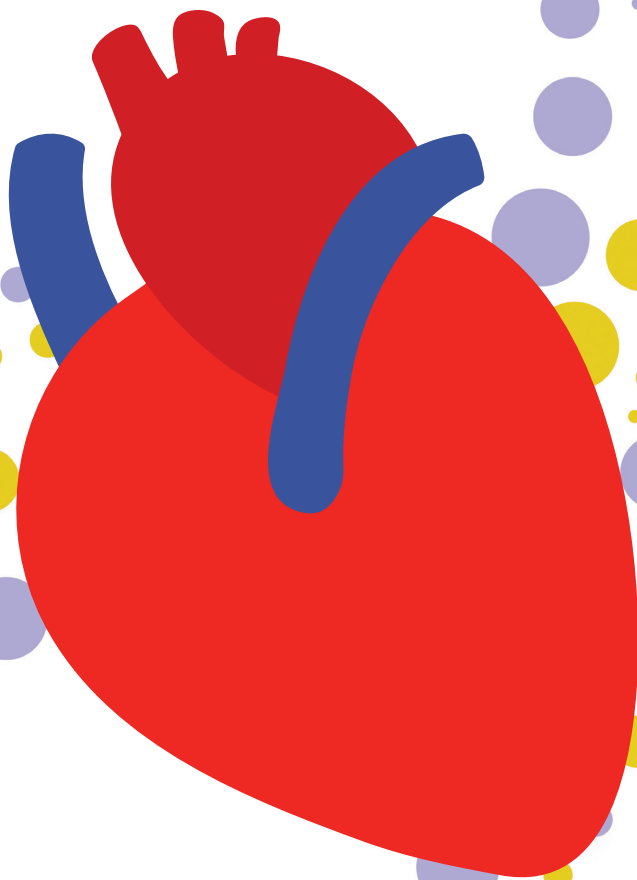


CARDIO- ONCOLOGIA 2019

RACCOMANDAZIONI
PRATICHE



 **Intermedia** EDITORE

Via Malta 12/B – 25124 Brescia
Tel. 030.226105 – fax. 030.2420472
intermedia@intermedianews.it – www.medinews.it

CARDIO- ONCOLOGIA 2019

RACCOMANDAZIONI
PRATICHE



Indice

- 4 Gruppo di lavoro Cardioncologia 2018
- 7 Consiglio Direttivo Nazionale AIOM
- 8 Consiglio Direttivo Nazionale AICO
- 9 Consiglio Direttivo Nazionale ARCA
- 10 Consiglio Direttivo Nazionale ICOS
- 11 Consiglio Direttivo Nazionale SIAARTI
- 12 Consiglio Direttivo Nazionale SIBioC
- 13 Consiglio Direttivo Nazionale SIE

- 15 **Introduzione**

- 17 **Capitolo 2. Stratificazione del rischio cardiovascolare**
 - 17 2.1 Perché porre attenzione al rischio cardiovascolare nel paziente oncologico?
 - 17 2.2 Come quantificare il rischio Cardiovascolare?
 - 19 2.3 Obiettivi del trattamento del rischio CV nel paziente oncologico

- 23 **Capitolo 3. Diagnosi precoce di evento cardiovascolare**
 - 27 3.1 Valutazione cardiologica basale
 - 28 3.2 Monitoraggio

- 33 **Capitolo 4. Antracicline**

- 41 **Capitolo 5. Farmaci anti-HER2**

- 45 **Capitolo 6. Agenti anti-VEGF/VEGFR**
 - 45 6.1 Meccanismi di tossicità cardiovascolare
 - 48 6.2 Prevenzione delle complicanze cardiovascolari

- 53 **Capitolo 7. Immuno-checkpoint inibitori**

- 59 **Capitolo 8. Fluoropirimidine**

- 65 **Capitolo 9. Terapia antiaggregante e anticoagulante**
 - 65 9.1 Il tromboembolismo venoso
 - 68 9.2 La fibrillazione atriale
 - 69 9.3 Anticoagulanti e antiaggreganti nel paziente oncologico

- 73 **Capitolo 10. Lungoviventi**
 - 73 10.1 Premessa
 - 73 10.2 Requisiti per la sorveglianza
 - 74 10.3 Complicanze tardive

Gruppo di lavoro cardio-oncologia 2019

AIOM – AICO – ARCA – ICOS – SIAARTI – SIBioC – SIE

Stefania Gori	UOC di Oncologia, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria – Negrar, Verona
Enrico Barbieri	UOC di Cardiologia, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria – Negrar, Verona
Sandro Barni	U.O. Oncologia, ASST Bergamo Ovest –Treviglio (BG)
Irma Bisceglia	Percorsi Cardiologici Integrati, A.O. S. Camillo – Forlanini – Roma
Ettore Capoluongo	SIBioC, Genetista Medico, Dipartimento di Medicina Molecolare - Università Federico II – Napoli
Marcello Ciaccio	Istituto di Biochimica Clinica, Medicina Molecolare Clinica e Medicina di Laboratorio del Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata (BiND), Università degli Studi di Palermo Dipartimento e UOC di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico “P. Giaccone” – Palermo Past-President SIBioC – Medicina di Laboratorio (Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica)
Elena Coletti Moia	Presidente Regionale A.R.C.A., Piemonte e Valle d’Aosta Cardiologia, Fondazione Piemontese per l’oncologia – IRCCS – Candiolo (TO) Cardiologia, Humanitas Gradenigo – Torino
Giuseppe Curigliano	S.C. Divisione Sviluppo Nuovi Farmaci per Terapie Innovative, Istituto Europeo di Oncologia, Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università di Milano – Milano

Alessandro Inno	UOC di Oncologia, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria – Negrar, Verona
Nicola Maurea	S.C. di Cardiologia, Istituto Nazionale Tumori. IRCCS Fondazione G. Pascale – Napoli
Giuseppina Novo	Dipartimento per la Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza “G. D’Alessandro”, PROMISE, Cardiologia, Università degli Studi di Palermo – Palermo
Mario Roselli	Oncologia Medica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata – Roma
Sergio Siragusa	Dipartimento per la Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza “G. D’Alessandro”, PROMISE, Università degli Studi di Palermo – Palermo
Paolo Spallarossa	Clinica di Malattie dell’Apparato Cardiovascolare, Ospedale Policlinico San Martino – Genova
Luigi Tarantini	U.O.C. Cardiologia, ASL 1 Dolomiti, Belluno
Paolo Tralongo	SC di Oncologia Medica, Ospedale Umberto I, RAO ASP8, Siracusa
Antonio Russo	Sezione di Oncologia Medica, Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo – Palermo

Consiglio direttivo nazionale AIOM

Associazione Italiana di Oncologia Medica



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Presidente

Dr.ssa Stefania Gori
*U.O.C. Oncologia Medica – IRCCS
 Ospedale Sacro Cuore Don Calabria –
 Negrar – VR*

Presidente Eletto

Dr. Giordano Beretta
*U.O.C. Oncologia Medica –
 Humanitas Gavazzeni – Bergamo*

Segretario Nazionale

Dr. Roberto Bordonaro
*S.C. Oncologia Medica –
 P.O. Garibaldi – Nesima – CT*

Tesoriere Nazionale

Prof. Saverio Cinieri
*U.O.C. Oncologia Medica & Breast Unit
 – ASL Brindisi*

Consiglieri Nazionali

Dr. Giuseppe Aprile
*U.O.C. Oncologia – Azienda ULSS 8
 “Berica” – Polo Oncologico Provinciale
 di Vicenza*

Dr. Sergio Bracarda
*Dipartimento di Oncologia –
 Azienda Ospedaliera S. Maria – Terni*

Dr.ssa Lucia Del Mastro
*Oncologia Medica – A.O.U. San Martino
 – IST – Genova*

Dr. Daniele Farci
*S.C. Oncologia Medica – Ospedale
 Oncologico A. Businco – Cagliari*

Dr.ssa Nicla La Verde
*S.C. Oncologia Medica – ASST
 Fatebenefratelli Sacco –
 P.O. Luigi Sacco – Milano*

Prof.ssa Silvia Novello
*Responsabile Oncologia Toracica –
 A.O.U. San Luigi Gonzaga –
 Orbassano – TO*

Dr. Giuseppe Procopio
*S.C. Oncologia Medica – Affiliazione
 Oncologia Genitourinaria –
 Fondazione IRCCS Istituto Nazionale
 Tumori – Milano*

Prof. Antonio Russo
*U.O.C. Oncologia Medica – Az. Osp.
 Univ. Paolo Giaccone – Dipartimento
 di Oncologia – Palermo*

Consiglio direttivo AICO

Associazione Italiana di Cardioncologia

**Presidente**

Nicola Maurea
Napoli

Vice Presidente

Sandro Barni
Treviglio

Segretario

Stefano Oliva
Bari

Tesoriere

Rosario Vincenzo Iaffaioli
Napoli

Consiglieri

Carmela Coppola
San Giorgio a Cremano

Claudia De Lorenzo
Napoli

Francesco Barillà
Bari

Mauro Borzi
Aviano

Enzo Montemurro
Reggio Calabria

Claudio Arra
Napoli

Pasquale Perrone Filardi
Napoli

Michelino De Laurentiis
Napoli

Consiglio direttivo ARCA

Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali



Presidente Nazionale
Giovanni Battista Zito

Presidente Regionale Abruzzo
Francesco Iachini Bellisarii

Presidente Regionale Basilicata
Antonio Lopizzo

Presidente Regionale Calabria
Giuseppe Putortì

Presidente Regionale Campania
Franco Guarnaccia

Presidente Regionale Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Presidente Regionale Lazio
Angelo D'Urso

Presidente Regionale Liguria
Laura Casalino

Presidente Regionale Lombardia
Antonio Maggi

Presidente Regionale Marche
Vincenzo Capasso

Presidente Regionale Molise
Giuseppe D'Ascenzo

Presidente Regionale Piemonte
Elena Coletti Moia

Presidente Regionale Puglia
Angelo Aloisio

Presidente Regionale Sardegna
Enrico Cuzzo

Presidente Regionale Sicilia
Sergio Licata

Presidente Regionale Trentino Alto Adige
Mauro Larcher

Presidente Regionale Toscana
Carlo Panesi

Presidente Regionale Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Presidente Regionale Veneto
Stefano Nistri

Consiglio direttivo ICOS International CardiOncology Society



Presidente

Giuseppe Curigliano

Direttore Struttura Complessa Divisione

Sviluppo Nuovi Farmaci per Terapie Innovative

Co-direttore Programma Nuovi Farmaci

Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia

Università di Milano

Istituto Europeo di Oncologia

Segretario Scientifico

Daniela Cardinale

Divisione di Cardiologia, Unità di cardio-oncologia

Istituto Europeo di Oncologia

Past President e Fondatore

Carlo Cipolla

Divisione di Cardiologia

Istituto Europeo di Oncologia

Consiglio Direttivo SIAARTI

Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva



Presidente

Flavia Petrini

Vicepresidente

Antonino Giarratano

Responsabile del Comitato Scientifico

Paolo Navalesi

Responsabile del Comitato di Formazione

Massimo Girardis

Responsabile del Comitato dei Congressi

Gilda Cinnella

Responsabile Sezione Anestesia e Medicina Perioperatoria

Luigi Tritapepe

Responsabile Sezione Rianimazione e Terapia Intensiva

Giacomo Grasselli

Responsabile Sezione Medicina del Dolore e Cure Palliative

Franco Marinangeli

Responsabile Sezione Medicina Critica dell'Emergenza

Emiliano Cingolani

Responsabile Sezione Medicina Iperbarica

Monica Rocco

Responsabile Sezione Cure Materno-Infantili

Marinella Astuto

Rappresentanti del Consiglio delle Regioni

Astrid Behr, Marco Rossi,
Pasquale Sansone

Consiglio direttivo SIBioC

Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica



Presidente 2018-2019

Sergio Bernardini
Università Degli Studi "Tor Vergata"

Past President

Marcello Ciaccio
*Università degli Studi di Palermo –
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Cattedra di Biochimica Clinica – U.O.C.
Medicina di Laboratorio – CoreLab*

Presidente Eletto

Laura Sciacovelli
Azienda Ospedaliera di Padova

Segretario Tesoriere

Michele Mussap
Irccs Aou San Martino-Ist

Vice Segretario Tesoriere

Antonello Nonnato
*A.O. S. Giovanni Battista Ospedale Le
Molinette*

Consiglieri 2018-2019

Fiamma Balboni
IFCA

Umberto Basile
Policlinico Universitario A. Gemelli

Giorgio Da Rin
*Presidio Ospedaliero di Bassano
Del Grappa*

Davide Farci Santarcangeli
IRCCS Multimedica – Milano

Martina Montagnana
Ospedale Policlinico G.B. Rossi

Martina Zaninotto
Azienda Ospedaliera Di Padova

Consiglio direttivo SIE

Società Italiana di Ematologia

**Presidente**

Paolo Corradini
Milano

Vice Presidente

Emanuele Angelucci
Genova

Vice Presidente

Sergio Siragusa
Palermo

Segretario Generale

Giulia Perrone
Milano

Tesoriere

Francesca Patriarca
Udine

Consiglieri

Mario Boccardo
Torino

Michele Cavo
Bologna

Nicola Di Renzo
Lecce

Gianluca Gaidano
Novara

Francesco Lo Coco
Roma

Giuseppe Rossi
Brescia

Alessandro Vannucchi
Firenze

1 Introduzione

La valutazione cardiologica del paziente oncologico è un tema di crescente interesse per medici e pazienti.

Iniziata a seguito dell'utilizzo di molecole in grado di generare cardiotossicità (soprattutto antracicline ed anticorpi monoclonali anti-HER2), ha assunto ulteriore rilievo negli ultimi anni con l'immissione in commercio di nuove classi di farmaci (antiangiogenici, inibitori del recettore tirosino-chinasico, immunoterapici) in grado a loro volta di determinare eventi avversi legati alla compromissione del sistema cardiovascolare, anche nel medio e lungo termine. Per tali ragioni, una valutazione accurata della funzione cardiaca al basale, durante e dopo il trattamento farmacologico è diventato un vero e proprio "medical need" per i pazienti oncologici: infatti, una corretta gestione di questa problematica ha dimostrato di prevenire la comparsa delle tossicità cardiologiche, di limitarne l'incidenza e di permetterne una gestione adeguata.

In tal modo può essere garantita una corretta gestione della terapia antitumorale, con un miglioramento dell'outcome dei pazienti.

Per questi motivi AIOM, sempre sensibile a queste tematiche, da diversi anni ha promosso insieme alle altre società scientifiche, la diffusione di un manuale dedicato alla cardioncologia, che di anno in anno ha affrontato le principali tematiche anche in relazione alle nuove scoperte e alle nuove tecnologie. Quest'anno è stato fatto un ulteriore passo in avanti. Infatti, alla luce dei recenti risultati provenienti da numerosi trials dedicati alla cardioncologia, si è deciso di elaborare e promulgare delle raccomandazioni inter-societarie per una corretta gestione del paziente oncologico sottoposto a trattamento antineoplastico a rischio di sviluppare eventi cardiovascolari.

Tali raccomandazioni sono frutto di un consensus multidisciplinare tra oncologi, cardiologi, ematologi e specialisti di medicina di laboratorio.

Stefania Gori

Presidente nazionale AIOM 2017-2019

Antonio Russo

Consigliere nazionale AIOM

2 Stratificazione del rischio cardiovascolare

2.1 Perché porre attenzione al rischio cardiovascolare nel paziente oncologico?

In Italia, così come nel resto del mondo Occidentale, le malattie cardiovascolari ed il cancro rappresentano le due principali cause di morte. Tale dato è in parte dovuto alla condivisione tra le due patologie di fattori di rischio molto frequenti nella popolazione generale quali il fumo, l'obesità, la sedentarietà, una dieta "insalubre" (ricca di grassi animali e povera di vegetali e fibre), l'abuso alcolico, il diabete e la sindrome metabolica. Nei soggetti analizzati nel Registro PASSI, eseguito nel nostro Paese dall'Istituto Superiore di Sanità su un campione di quasi 5000 soggetti, i pazienti con tumore presentavano rispetto ai controlli una maggior prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare (FRCV), confermando in tal modo quanto già riportato in altri studi internazionali¹⁻³. Il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti oncologici registrato negli scorsi decenni in virtù dei progressi nella diagnosi e delle terapie ha inoltre reso evidente come il trattamento delle neoplasie può condizionare in senso negativo, peggiorando spesso in via definitiva, il profilo di rischio cardiovascolare (CV)⁴, incrementando così la probabilità di eventi CV nei soggetti guariti dal cancro.

La presenza di un alto rischio CV complica la gestione del paziente con cancro: amplifica il rischio di eventi CV conseguenti alle terapie oncologiche e limita le opzioni terapeutiche. Infine alcuni FCRV come l'obesità, il diabete ed il fumo di sigaretta, indipendentemente dal danno cardiaco hanno un ruolo prognostico negativo nei confronti della cura del tumore.⁵⁻¹¹

Una stima accurata del rischio CV è pertanto fondamentale per una moderna strategia di gestione dei pazienti oncologici e rende ineludibile la collaborazione multidisciplinare tra oncologo e cardiologo per la valutazione, sorveglianza e cura del rischio CV allo scopo di ottimizzare la terapia e pianificare il percorso di cura. Questo è particolarmente stringente nei pazienti anziani, in cui spesso le due patologie coesistono, e/o nel caso di tumori in cui vi è un ruolo significativo dei fattori di rischio condivisi come quelli collegati al fumo e obesità.

2.2 Come quantificare il rischio Cardiovascolare?

I pazienti ad elevato rischio CV o con cardiopatia strutturale sono di solito stati esclusi dai trials clinici randomizzati (RCT) che hanno testato le terapie oncologiche, così come i pazienti con cancro sono di solito stati esclusi negli RCT sulle

TABELLA 1. Classi di rischio secondo le Linee guida sulla Prevenzione Cardiovascolare della Società Europea di Cardiologia (modificato da Piepoli et al.¹²)

MOLTO ALTO	<p>Pazienti con una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malattia Cardiovascolare documentata clinicamente o da inequivocabili reperti ai test di imaging. La documentazione clinica include: pregresso infarto miocardico, sindrome coronarica acuta, procedure di rivascularizzazione coronarica o in altri distretti arteriosi, ictus o attacchi ischemici transitori, aneurisma dell'aorta, arteriopatia periferica. La documentazione alle tecniche di imaging include: la presenza di significative placche aterosclerotiche coronariche o nei distretti carotidei e NON include alcuni aspetti quali l'aumento dello spessore medio-intimale carotideo • Diabete mellito con danno d'organo come la proteinuria o con altri fattori di rischio maggiori come il fumo, marcata ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa incontrollata. • Disfunzione renale severa (GFR<30 ml/mi) • SCORE > 10%
ALTO	<p>Individui con</p> <ul style="list-style-type: none"> • Singolo fattore di rischio molto elevato: in particolare Colesterolemia >8 mmol/L (>310 mg/dL) (ipercolesterolemia familiare) o PA ≥180/110 mmHg. • La maggior parte dei pazienti con DM (fatta eccezione per i giovani pazienti con DM di tipo 1 senza altri fattori di rischio maggiori, da considerare soggetti a rischio basso o moderato • Moderata CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 mq). • SCORE ≥5% e < 10% a dieci anni
MODERATO	<p>Il Punteggio SCORE è ≥1% ma < 5% a 10 anni. La maggior parte dei pazienti di mezza età appartengono a questa categoria</p>
BASSO	<p>Individui con un punteggio SCORE <1%</p>

PA = Pressione arteriosa; DM = Diabete mellito; CKD Malattia renale cronica; GFR = Filtrato glomerulare;

terapie cardiologiche. Le evidenze provenienti da RCT e dalle relative metanalisi possono pertanto non essere attendibili in ambito cardio-oncologico nel contesto della vita reale, come ad esempio nel caso del trastuzumab in adiuvante, in cui la incidenza e prevalenza di eventi CV nei registri del mondo reale è risultato essere superiore a quanto indicato dai risultati degli RCT.

Nello studio condotto da Armenian *et al.* su oltre 30.000 pazienti guariti dal cancro³, la probabilità di sviluppare un evento CV dipendeva dal tipo di tumore e dalla presenza di FRCV. I soggetti con due o più FRCV (Diabete, Ipertensione, Dislipidemia, Fumo, Obesità/Sovrappeso) avevano una maggiore e significativa probabilità di sviluppare un evento CV, variabile dal 80 al 150% a seconda del tipo di tumore, e presentavano una rilevante riduzione della sopravvivenza rispetto ai pazienti guariti dal tumore senza malattia CV (sopravvivenza a 7 anni 60% rispetto all'80%, rispettivamente).

È possibile quantificare il rischio di eventi CV mediante opportuni sistemi di punteggio. La società Europea di Cardiologia classifica i pazienti in 4 classi di rischio CV crescenti (rischio Basso, Moderato, Alto e Molto Alto) (Tabella I) sulla base della presenza/assenza di cardiopatia, di malattie a forte impatto sul sistema CV (ad es. il diabete) o di un punteggio di rischio derivato dalla presenza di FRCV facilmente estrapolabili in sede di visita medica o con i comuni esami di laboratorio. Il sistema di punteggio di rischio CV è utile in ambito Cardio-oncologico perché, stimando la classe di rischio, consente di pianificare il programma terapeutico, il percorso e l'intensità di cura e di monitoraggio del paziente. Consente inoltre di stimare nel follow up gli effetti degli interventi terapeutici.

È necessario condividere il programma terapeutico in una logica di gestione multidisciplinare. La tossicità Cardiovascolare può estrinsecarsi in differenti manifestazioni cliniche (Scompenso cardiaco, Cardiopatia ischemica, Ipertensione arteriosa, Aritmie, Tromboembolia), e condividere il programma terapeutico può aiutare a perfezionare la valutazione del rischio e calibrare di conseguenza la gestione del singolo paziente al fine di ottenere il miglior risultato in termini efficacia terapeutica e minor rischio mediante le più opportune misure di sorveglianza ed eventuale cardioprotezione.

2.3 Obiettivi del trattamento del rischio CV nel paziente oncologico

In assenza di dati provenienti da studi dedicati, anche in ambito cario-oncologico, valgono le raccomandazioni proposte dalle Società scientifiche sugli obiettivi del trattamento volto al raggiungimento del controllo "ottimale" (Tabella 2, pagina seguente).

TABELLA 2. I fattori di rischio per malattia CV e per tumori, e gli obiettivi da raggiungere per una vita sana suggeriti dall'American Health Association (Modificata da Sanchez¹³)

Fattore di rischio	Scarso	Intermedio	Ideale
Fumo	Fumatore	Ex fumatore (≤ 12 mesi)	Non fumatore o aver smesso da oltre 1 anno
Obesità	≥ 30	BMI 25-29.9	BMI < 25 kg/m ²
Inattività fisica	Nessuna attività fisica	Attività fisica moderata 1-149 minuti, o attività fisica intensa 1-74 minuti a settimana	Attività fisica moderata ≥ 150 minuti o attività fisica intensa ≥ 75 minuti a settimana
Dieta*	Punteggio 0-1	Punteggio 2-3	Punteggio 4-5
Iperensione	PA $\geq 140/\geq 90$ mmHg	PA 120-139/80-89 o adeguatamente trattata	PA $< 120/80$ mmHg
Diabete mellito	Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl	Glicemia a digiuno 100-125 mg/dl o adeguatamente trattata	Glicemia a digiuno < 100 mg/dl
Iperlipidemia	Colesterolo totale ≥ 240 mg/dl	Colesterolo totale 200-239 mg/dl	Colesterolo totale < 200 mg/dl
Alcool	Consumo eccessivo		Consumo moderato (1 unità alcolica al dì)

Bibliografia

- Weaver KE, Foraker RE, Alfano CM, Rowland JH, Arora NK, Bellizzi KM, Hamilton AS, Oakley-Girvan I, Keel G, Aziz NM. Cardiovascular risk factors among long-term survivors of breast, prostate, colorectal, and gynecologic cancers: a gap in survivorship care? *J Cancer Surviv.* 2013 Jun;7(2):253-61.
- Roy S, Vallepu S, Barrios C, Hunter K. Comparison of Comorbid Conditions Between Cancer Survivors and Age-Matched Patients Without Cancer. *J Clin Med Res.* 2018 Dec;10(12):911-919. doi: 10.14740/jocmr3617w.
- Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, Douglas PS, Bhatia S, Chao C. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 1;34(10):1122-30.
- de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolfenbuttel BH, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol.* 2010 Feb;11(2):193-203.
- Majed B, Moreau T, Senouci K, Salmon RJ, Fourquet A, Asselain B. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Sep;111(2):329-42.
- Maskarinec G, Shvetsov YB, Conroy SM, Haiman CA, Setiawan VW, Le Marchand L. Type 2 diabetes as a predictor of survival among breast cancer patients: the multiethnic cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Feb;173(3):637-645. doi: 10.1007/s10549-018-5025-2.
- Cleveland RJ, Eng SM, Abrahamson PE, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Weight gain prior to diagnosis and survival from breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Sep;16(9):1803-11.
- Chlebowski RT, Luo J, Anderson GL, Barrington W, Reiding K, Simon MS, Manson JE, Rohan TE, Wactawski-Wende J, Lane D, Strickler H, Mosaver-Rahmani Y, Freudenheim JL, Saquib N, Stefanick ML. Weight loss

Malattie CV	Cancro
≈ 30% delle morti per malattie CV	≈ 30% delle morti per cancro
Associata ad ipertensione, iperlipidemia e diabete mellito tipo 2	Secondo fattore di rischio modificabile dopo il fumo
Circa 12.2% sul totale degli IMA	Mammella, colon-retto, endometrio
Studio PREDIMED: dieta mediterranea ↓ 30% ictus, IMA, mortalità CV	Colon-retto; Studio PREDIMED: dieta mediterranea ↓ carcinoma mammario
Prima causa di mortalità CV nelle femmine, seconda nei maschi (dopo il fumo)	Debole nesso causale; amplifica il rischio di sviluppare successivamente malattie CV
↑ mortalità CV (HR 2.32, 95%CI 2.11-2.56)	↑ mortalità per cancro (mammella, colon-retto, endometrio, colangiocarcinoma)
29% dell'attesa di vita corretta per disabilità da malattie CV	Risultati misti: amplifica il
780.000 decessi per malattie CV nel mondo	Orofaringe, laringe, esofago, epatocarcinoma, colon, retto, mammella; amplifica il rischio correlato al fumo

* Il punteggio è calcolato assegnando 1 punto ad ognuno dei seguenti elementi della dieta: 1) 4.5 porzioni al giorno di frutta e verdura; 2) ≥ 2 porzioni a settimana di pesce; 3) ≥ 3 porzioni al giorno di cereali integrali; 4) non più di 1 l di bevande zuccherate a settimana; 5) 1.500 mg al di di sodio.

- and breast cancer incidence in postmenopausal women. *Cancer*. 2019 Jan 15;125(2):205-212.
- Neuhouser ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, Ochs-Balcom HM, Thomson CA, Caan BJ, Tinker LF, Urrutia RP, Knudtson J, Anderson GL. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015 Aug;1(5):611-21.
 - Garcia-Estevéz L, Moreno-Bueno G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2019 Mar 1;21(1):35. doi: 10.1186/s13058-019-1124-1.
 - Berrino F, Villarini A, Traina A, Bonanni B, Panico S, Mano MP, Mercandino A, Galasso R, Barbero M, Simeoni M, Bassi MC, Consolaro E, Johansson H, Zarcione M, Bruno E, Gargano G, Venturelli E, Pasanisi P. Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Aug;147(1):159-65. doi: 10.1007/s10549-014-3076-6.
 - Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381.
 - Sanchez E. Life's Simple 7: Vital But Not Easy. *J Am Heart Assoc*. 2018 May 17;7(11). pii: e009324.

3 Diagnosi precoce di evento cardiovascolare

Tutti i pazienti che devono essere trattati con farmaci antineoplastici potenzialmente cardiotossici dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione cardiologica preliminare. Nella Tabella 1 (pagina seguente) sono elencati gli effetti cardiotossici dei principali farmaci antineoplastici.

La valutazione cardiologica può essere fatta a diversi livelli a seconda del rischio di sviluppare cardiotossicità del singolo paziente e del potenziale cardiotossico del farmaco da utilizzare (valutazione presso ambulatorio di cardiologia, valutazione presso ambulatorio cardiologico convenzionale, solo ECG). Il rischio di sviluppare cardiotossicità dipende dal profilo di rischio cardiovascolare del singolo paziente e dal tipo di trattamento che dovrà effettuare. La valutazione cardiologica cui il paziente dovrà essere sottoposto può essere più o meno approfondita a seconda del rischio stimato di sviluppare cardiotossicità del paziente.

Dovrebbero essere sottoposti a valutazione approfondita presso **l'ambulatorio cardiologico** (laddove disponibile) **i pazienti ritenuti ad alto rischio di cardiotossicità** come:

- a. Pazienti trattati con alte dosi di antracicline (es, doxorubicina ≥ 250 mg/m², epirubicina ≥ 600 mg/m²)
- b. Pazienti trattati con alte dosi di radioterapia (RT ≥ 30 Gy) nel caso in cui il cuore si trovi nel campo di irradiazione
- c. Pazienti trattati con basse dosi di antracicline (es, doxorubicina < 250 mg/m², epirubicina < 600 mg/m²) in combinazione con basse dosi di RT (< 30 Gy) qualora il cuore sia nel campo di irradiazione
- d. Pazienti trattati con basse dosi di antracicline (es, doxorubicina < 250 mg/m², epirubicina < 600 mg/m²) seguite da trastuzumab (terapia sequenziale)
- e. Pazienti trattati con basse dosi di antracicline (es, doxorubicina < 250 mg/m², epirubicina < 600 mg/m²) o con solo trastuzumab, in presenza di multipli fattori di rischio cardiovascolare (\geq due fattori di rischio), tra cui:
 - fumo, ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità
 - età (≥ 60 anni) al momento del trattamento antineoplastico
 - funzione cardiaca compromessa (es. FE ai limiti inferiori della norma [50%-55%], storia di infarto del miocardio, valvulopatie \geq moderate) prima o durante il trattamento.¹

Classe farmaco	Indicazione ^a	Incidenza					
		Aritmie	Allungamento QT	Disfunzione sistolica	Iipertensione	Ischemia miocardica	Tromboembolismo
Antraccicline							
Daunorubicina	Leucemia	++/+++	✓	+	-	-	-
Adriamicina	Mammella						
	Linfomi Sarcomi	+ / ++	✓	++/+++	-	-	✓
Adriamicina liposomiale	Linfomi	+	✓				
	Sarcomi					+ / ++ / +++	
Epirubicina	Mammella		✓	+ / ++	-	-	✓
	Stomaco	-	✓				
Idarubicina	Leucemia	++/+++	✓	++/+++	-	-	✓
Mitoxantrone	Leucemia	++/+++	✓	++/+++	++	++	-
Agenti alchilanti							
Cisplatino	Vescica						
	HNC	✓	✓	✓	✓	✓	++
	Polmone						
	Ovaio						
Ciclofosfamide	Ematologici	-	-	✓	-	-	+
	Mammella						
Ifosfamide	Cervice	✓	-	+++	-	-	+
	Sarcomi						
Agenti anti-microtubuli							
Docetaxel	Mammella	+ / ++	✓	++	++	++	✓
	Polmone						
Nab-paclitaxel	Mammella	+ / ++	✓	-	-	-	+
	Pancreas						
Paclitaxel	Mammella	++	✓	+	-	+	-
	Polmone						
Antimetaboliti							
Capecitabina	Colon-retto	✓	✓	✓	-	++	+ / ++
	Mammella						
5-Fluorouracile	Gastrointestinali	✓	✓	+	-	++/+++	✓
Terapia ormonale							
Abiraterone	Prostata	++	-	++	++/+++	++	-
Anastrozolo	Mammella	-	-	-	++/+++	++	++
Exemestane	Mammella	-	-	-		++	+
Letrozolo	Mammella	-	-	-	++	++/+++	++
Tamoxifene	Mammella	-	✓	-	++/+++	++	++
Terapia a bersaglio con anticorpi monoclonali							
Bevacizumab	Colon-retto	++	✓	+ / ++	++/+++	+ / ++	++/+++
	Mammella						
Brentuximab	Linfomi	-	-	-	-	+	++
Cetuximab	Colon-retto	++	-		++		+ / ++
	HNC						
Ipilimumab	Melanoma	-	-	-	-	-	-
Panitumumab	Colon-retto	✓	-	-	++	++	+
Pertuzumab	Mammella	-	-	++	-	-	-
Rituximab	Ematologici	✓	-	-	++	++	++/+++
Trastuzumab	Mammella	++	-	++/+++	++	-	+ / ++
	Stomaco						
Terapia a bersaglio con piccole molecole							
Bortezomib	Mieloma multiplo	+	-	+ / ++	+	+	+
Dasatinib (TKI)	Leucemia	++/+++	+ / ++	++	++	++	+ / ++
Erlotinib (TKI)	Polmone	✓	-	-	-	++	++
Gefitinib (TKI)	Polmone	✓	✓	-	-	+ / ++	✓
Imatinib (TKI)	LMC	-	-	+ / ++	-	+++	+

Classe farmaco	Indicazione ^a	Incidenza					
		Aritmie	Allungamento QT	Disfunzione sistolica	Iperensione	Ischemia miocardica	Tromboembolismo
Lapatinib (TKI)	Mammella	✓	+++	++	-	-	-
Nilotinib (TKI)	LMC	++	++	++	++	✓	+
Pazopanib (TKI)	RCC	-	-	+	+++	+ / ++	++
Sorafenib (TKI)	RCC, HCC	+	✓	+	+++	++	++
Sunitinib (TKI)	GIST, RCC	+	+	++ / +++	+++	++	++ / +++
Vemurafenib (TKI)	Melanoma	++	✓	+	++	++	++
Miscellanea							
Everolimus	RCC	-	-	++	++	-	+
Lenalidomide	Mieloma multiplo	+ / +++	+	++	++	++	++ / +++
Temsirolimus	RCC	-	✓	-	++	+++	++

^aesempi selezionati sulla frequenza d'uso del farmaco.

GIST, tumore stromale gastrointestinale; HCC, carcinoma epatocellulare; LMC, leucemia mieloide cronica; HNC, cancro della testa e del collo; RCC, carcinoma del rene; TKI, inibitore della tirosin-chinasi.

+++ , >10%; ++, 1-10%; +, <1% o raro; ✓, osservato ma la precisa incidenza non è ben definita; -, complicanza non osservata.

TABELLA 1

- f. Pazienti trattati con TKI anti-BCR ABL (nilotinib, ponatinib) ibrutinib o carfilzomib e altri farmaci cardiotossici con ≥ 2 fattori di rischio o età > 60 anni)
- g. pazienti con rischio cardiovascolare molto alto: concomitante patologia cardiaca come: pregresso infarto, angina, angioplastica o by-pass; scompenso cardiaco (FE < 50%); valvulopatia almeno moderata; cardiopatia ipertensiva; cardiomiopatie; aritmie significative; SCORE > 10%.

Dovrebbero effettuare la valutazione presso **ambulatorio cardiologico convenzionale** i pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico convenzionale (Fluoropirimidine come 5-Fluorouracile e capecitabina, gemcitabina, derivati del platino come Cisplatino, anti-VEGF/R, e VEGFR-TKIs e radioterapia) con rischio cardiovascolare alto (SCORE ≥ 5 e <10%)

Dovrebbero effettuare la **sola refertazione dell'ecg da parte del cardiologo** e la anamnesi e l'esame obiettivo cardiovascolare presso l'oncologo, che invierà il paziente al cardiologo solo in caso di sospetto, i pazienti con rischio cardiovascolare intermedio-basso (SCORE < 5%) sottoposti a trattamenti non cardiotossici. La stratificazione del rischio cardiovascolare secondo le raccomandazioni della società europea di cardiologia è riportata nel capitolo 2 (vedi Capitolo 2, Tabella 1).

L'invio da parte dell'oncologo al cardiologo o al cardio-oncologo dovrebbe avvenire tramite l'utilizzo di strumenti condivisi di comunicazione, come ad esempio schede cartacee/informatiche, in cui siano sintetizzate tutte le informazioni oncologiche utili al cardiologo per esprimere il proprio parere specialistico.

Scheda paziente percorso di cardio-oncologia	
Cognome e Nome	Data di nascita
Diagnosi Oncologica	
Anamnesi patologica remota	
Progressa chemioterapia cardiotossica e dose	
Radioterapia mediastinica e/o mammaria	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Terapia NON oncologica in atto	
FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI	
Età > 50	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Peso / Altezza	Kg : cm:
Familiarità cardiologica	
Fumo	Mai fumato <input type="checkbox"/> Ex fumatore da <input type="checkbox"/> Fumatore attivo <input type="checkbox"/> N° sigarette/die da anni
Ipercolesterolemia	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Colesterolo tot. HDL Trigliceridi
Diabete	DM1D <input type="checkbox"/> DM2D <input type="checkbox"/>
Iperensione	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
TERAPIA ONCOLOGICA	
Esame	Basale <input type="checkbox"/> 3 mesi <input type="checkbox"/> 6 mesi <input type="checkbox"/> 12 mesi <input type="checkbox"/> > 12 mesi <input type="checkbox"/>
Farmaco	
Data inizio /fine terapia	Inizio: Fine:
Tossicità attesa	Disfunzione Ventricolare: <input type="checkbox"/> Allungamento del QT: <input type="checkbox"/> Iperensione arteriosa: <input type="checkbox"/> Altro:
Necessità di ecocardiogramma trimestrale	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Necessità misurazione QT	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Eventuali accertamenti cardiologici recenti	
NOTE	
Data	Firma e timbro

FIGURA 1. Esempio di scheda di comunicazione oncologo/cardiologo

3.1 Valutazione cardiologica basale

Tutti i pazienti sottoposti a trattamenti antineoplastici dovrebbero essere sottoposti a:

- Anamnesi volta a rilevare sintomi di patologie cardiovascolari note o misconosciute (dolore toracico, dispnea, palpitazioni, sincope);
- Esame obiettivo cardiovascolare e misurazione della pressione arteriosa;
- ECG;
- Correzione dei fattori di rischio.

I pazienti sottoposti a trattamenti che possono potenzialmente indurre **disfunzione ventricolare** (es. antracicline e/o anti-HER2), devono essere sottoposti a misurazione della funzione miocardica. Questa routinariamente viene eseguita mediante ecocardiografia. La valutazione ecocardiografica deve essere esaustiva ed includere la misurazione delle dimensioni della camere cardiache, della frazione di eiezione con tecnica di Simpson biplana e se disponibile con tecnica 3D, la misurazione della funzione diastolica, lo studio delle valvole e del pericardio². Se disponibile, andrebbe effettuata la misurazione del global longitudinal strain (GLS) al fine di intercettare precocemente il danno miocardico. Oltre all'ecocardiografia sono disponibili altre tecniche per monitorare la funzione miocardica come l'angiografia con radionuclide (MUGA), la risonanza magnetica cardiaca (RMC) e il dosaggio di biomarcatori, come la troponina, che consente di rilevare il danno subclinico.

La RMC è attualmente considerata lo standard di riferimento per la determinazione dei volumi e della funzione ventricolare; inoltre, l'utilizzo del mezzo di contrasto offre la possibilità di caratterizzare il tessuto miocardico; tuttavia, la scarsa disponibilità e i costi elevati ne limitano l'impiego routinario, pertanto essa viene principalmente impiegata quando si voglia ottenere una più accurata stima della frazione di eiezione quando alla luce della valutazione ecografica risulti necessaria la sospensione del regime chemioterapico a causa di cardiotoxicità o quando la scarsa qualità delle immagini ecocardiografiche, non consente una stima certa della FE. Il principale svantaggio della MUGA è l'esposizione alle radiazioni ionizzanti, che ne limita l'impiego routinario.

Per i pazienti sottoposti a trattamenti che possono provocare **eventi arteriosi vascolari**, in presenza di nota malattia cardiovascolare e/o con profilo di rischio cardiovascolare particolarmente elevato, dovrebbero essere presi in sottoposti l'esecuzione di eco-Doppler dei tronchi sovraortici se non già eseguito negli ultimi 6 mesi, e l'attuazione di strategie terapeutiche di prevenzione secondaria.

Nel caso di trattamenti che possono significativamente aumentare il rischio di AOC (nilotinib, ponatinib) il paziente andrebbe sottoposto ad Edimburgh questionnaire e se questo risulta patologico a Doppler arterioso degli arti inferiori.

Nel sospetto di cardiopatia ischemica misconosciuta alla luce dei sintomi riferiti dal paziente il work up diagnostico dovrebbe prevedere un test provocativo di ischemia miocardica e possibilmente un'eco-stress prima di iniziare il trattamento.

3.2 Monitoraggio

A. Disfunzione ventricolare

I pazienti sottoposti a trattamento con antracicline (doxorubicina <200 mg/mq) che presentano una frazione di eiezione basale normale andrebbero sottoposti a controllo ecocardiografico al termine del trattamento, a 6-12 mesi, e successivamente in base al rischio (vedi capitolo 4)³.

Se presentano una frazione di eiezione ridotta in basale ($FE < 55\%$) e si decide che il rapporto rischio/ beneficio propenda per il beneficio della terapia oncologica, e pertanto si opta per intraprendere il trattamento, essi vanno sottoposti ad un follow up più ravvicinato (ogni 2 cicli se $FE > 50$ e $< 54\%$, prima di ogni ciclo se $FE < 50\%$).

La misurazione del GLS ha dimostrato utilità nel diagnosticare la disfunzione subclinica e identificare i pazienti a rischio di sviluppare riduzione della frazione di eiezione⁴. In particolare, una caduta del GLS $> 15\%$ tra il valore misurato in basale e il valore rilevato al follow up sembra in grado di identificare i pazienti ad alto rischio (vedi Figura 1). La misurazione del GLS durante l'ecocardiogramma può essere presa in considerazione, quando possibile, in tale setting di pazienti, per identificare la disfunzione subclinica. Nei pazienti con riduzione del GLS il trattamento chemioterapico va proseguito, ma vanno sottoposti a più attento follow up.

Valori di troponina al di sopra del limite di normalità hanno dimostrato soprattutto nei pazienti trattati con alte dosi di antracicline di predire il declino della frazione di eiezione, mentre valori persistentemente bassi identificano i pazienti a basso rischio di sviluppare cardiotoxicità. Nei pazienti sottoposti a terapia con antracicline può essere presa in considerazione la misurazione della troponina prima di ogni ciclo di chemioterapia per valutare il danno subclinico. In caso di riscontro di rialzo della troponina è ragionevole intraprendere un trattamento cardioprotettivo con ACE-I.

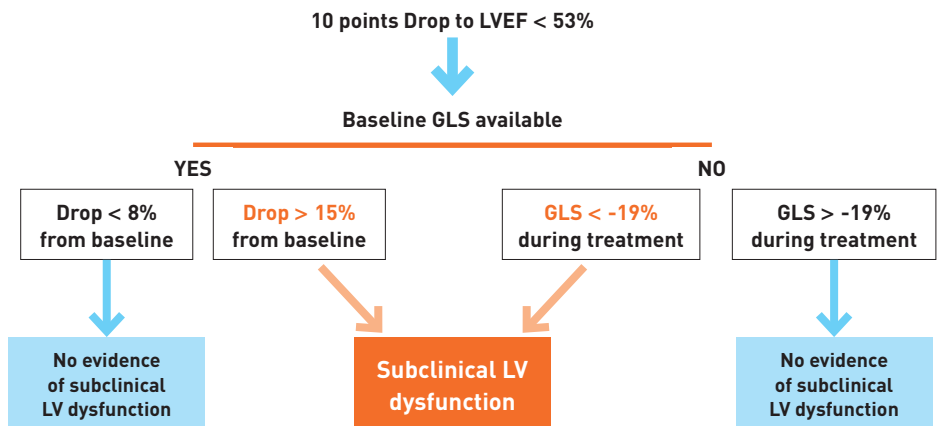


FIGURA 2. Identificazione della disfunzione ventricolare sinistra subclinica mediante GLS
Modificato da Plana JC et al⁶

I pazienti in trattamento con trastuzumab o con altri farmaci capaci di indurre cardiotoxicità di tipo II vanno sottoposti a controllo ecocardiografico ogni 3 mesi durante il trattamento.² Nei pazienti con FE basale < 55% va effettuato un monitoraggio ecocardiografico più ravvicinato (ogni 6 settimane).

Per quanto riguarda il follow up a lungo termine dei pazienti sottoposti a trattamento con antracicline, in assenza di manifestazioni cliniche di cardiotoxicità, è ragionevole prevedere dei controlli annuali per i primi 2-3 anni e successivamente ogni 3-5 anni per tutta la vita nei pazienti che hanno un rischio CV a partire dal rischio moderato.⁵ La cardiotoxicità, infatti si può anche manifestare dopo oltre 10 anni dal trattamento.

B. Cardiopatia ischemica

I pazienti trattati con farmaci che possono determinare cardiopatia ischemica devono essere sottoposti ad attento controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e regolare monitoraggio elettrocardiografico. Nel caso in cui vengano identificate modifiche suggestive di ischemia miocardica o sintomi sospetti deve essere effettuata una valutazione cardiologica e pianificati ulteriori esami per documentare l'ischemia (eco-stress fisico da preferire).

Se l'ischemia è documentata deve essere effettuata una valutazione da parte del team cardioncologico per valutare il rapporto rischio beneficio e l'eventuale opportunità di sospensione del trattamento.²

In caso di infarto miocardico il trattamento oncologico va interrotto.²

I pazienti con storia di irradiazione mediastinica, anche se asintomatici, devono essere sottoposti ad una sorveglianza cardiologica a lungo termine, a partire da 5 anni dopo l'irradiazione e successivamente ogni 5 anni.

C. Eventi arteriosi periferici

I pazienti sottoposti a trattamento con farmaci che possono determinare eventi arteriosi periferici dovrebbero essere rivalutati ad 1 mese e poi ogni 3-6 mesi durante il trattamento.

Dovrebbero essere sottoposti a:

- attento controllo dei fattori di rischio cardiovascolare (in particolare monitoraggio dei valori pressori e dei valori glicemici e di colesterolo, cessazione del fumo di sigaretta)
- Esame obiettivo con controllo dei polsi periferici, rilevazione eventuali soffi e misurazione della pressione arteriosa
- Edinburgh questionnaire ed in caso di positività Doppler arterioso arti inferiori
- Regolare monitoraggio elettrocardiografico con misurazione dell'intervallo QT.
- In base al profilo di rischio va considerata l'esecuzione di Doppler TSA
- Nel caso di irradiazione al capo e al collo dovrebbero essere sottoposti a Doppler dei tronchi sovraortici come screening e successivamente almeno ogni 5 anni (più frequentemente se l'esame basale non è normale)

D. Aritmie

I pazienti sottoposti a trattamenti che possono determinare aritmie devono essere sottoposti a regolare monitoraggio elettrocardiografico con misurazione dell'intervallo QT con formula di Bazett o Fridericia. Nel caso in cui si verifichi un prolungamento dell'intervallo QT > 60ms rispetto al valore basale o > di 500ms dovrebbe essere presa in considerazione la discontinuazione del trattamento o l'inizio di un trattamento alternativo.²

E. Ipertensione polmonare

I pazienti sottoposti a trattamento con farmaci che possono determinare ipertensione polmonare dovrebbero essere regolarmente seguiti clinicamente valutando la classe funzionale NYHA/WHO e con ecocardiogramma con rilevazione della pressione sistolica polmonare (ogni 3 mesi). Può essere considerato al basale il test dei 6 minuti e la misurazione dell'NT proBNP. Al follow up, se il paziente non presenta variazioni della classe NYHA /WHO, dovrebbe essere ripetuto l'ecocardiogramma con misurazione della PAPs ogni 3-6 mesi. Se compaiono sintomi oltre alla ripetizione dell'ecocardiogramma vanno considerati il test dei 6 minuti, la misurazione dell'NT proBNP e l'esecuzione di un cateterismo cardiaco nonché l'interruzione del trattamento.

F. Tromboembolismo

Il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) è particolarmente elevato nei pazienti oncologici (fino al 20%) per fattori legati alla neoplasia (tipo istologico, grado di differenziazione), per fattori legati al paziente (come basso performance status e recente intervento chirurgico) e per fattori legati al trattamento antineoplastico. In particolare, l'associazione di chemioterapici e anti-VEGF aumenta il rischio di TEV fino a 6 volte. La TEV va sospettata clinicamente, e non è raccomandato il Doppler venoso come metodica di screening, che invece rappresenta la metodica di scelta in caso di sospetto clinico.

G. Miocarditi

Prima di iniziare un trattamento immunoterapico, è necessario valutare i fattori di rischio cardiovascolare del paziente e la sua storia clinica. Nei pazienti sottoposti a trattamenti di combinazione con più agenti immunoterapici (anti-CTLA-4 + anti-PD-1/PD-L1), può essere considerato il dosaggio della troponina prima di iniziare l'immunoterapia; la troponina andrebbe poi monitorata a 2, 4 e 12 settimane, in quanto la miocardite fulminante può verificarsi in genere 30 giorni dall'inizio del trattamento. I pazienti con incremento della troponina dopo inizio dell'immunoterapia dovrebbero essere monitorati attentamente e sottoposti ad esecuzione di elettrocardiogramma, ecocardiogramma per la ricerca di alterazioni della cinesi segmentaria ed eventuale risonanza magnetica cardiaca. Se nel corso del follow-up non vengono riscontrate alterazioni strutturali all'ecocardiogramma e risonanza magnetica cardiaca, e l'incremento della troponina è isolato e asintomatico, l'immunoterapia potrebbe essere ripresa se la troponina ritorna alla normalità entro 2 settimane.

Bibliografia

1. 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.
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801.
3. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, Gottdiener J, Haluska B, Ofili E, Segers P, Senior R, Tapp RJ, Zamorano JL. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)†. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jun;16(6):577-605.
4. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 May;26(5):493-8.
5. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cippolla C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii155-66.
6. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCera JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Oct;15(10):1063-93. doi: 10.1093/ehjci/jeu192.

4 Antracicline

Le antracicline sono tra i più potenti farmaci antineoplastici mai sviluppati ma il loro utilizzo continua ad essere limitato dagli effetti cardiotossici che possono causare disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco. Le strategie finalizzate alla prevenzione, riconoscimento e trattamento della cardiotossicità da antracicline si basano sulle seguenti considerazioni.

1. Il meccanismo della tossicità cardiaca non è ancora completamente elucidato ma è certamente mediato da: A) il legame delle antracicline stesse con la toposimerasi IIb presente nei cardiomiociti post mitotici (e quindi diversa dalla forma IIa delle cellule replicanti e che rappresenta il bersaglio sul quale esercitano una azione antineoplastica); B) le interferenze con il metabolismo del ferro e l'aumento dello stress ossidativo
2. Anche se il danno è scolasticamente descritto come irreversibile, non è raro osservare miglioramenti, solitamente parziali, della funzione ventricolare sinistra, a seguito dei trattamenti cardiologici, specie se instaurati precocemente rispetto alla insorgenza del danno.
3. La probabilità di causare disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco nonché la gravità del danno stesso dipendono da tre fattori:

A. La dose del farmaco. Non esistono dosi soglia: il danno cellulare è presente sin dalla prima somministrazione. È tuttavia difficile che a basse dosi le antracicline causino disfunzione ventricolare, per lo meno nel breve o medio termine, a meno che non esistano problemi cardiologici concomitanti (vedi punto B). Inoltre c'è sempre la possibilità che si manifesti una tossicità a distanza di molti anni o decenni (vedi punto C). È noto che la dose vada intesa in modo cumulativo e ai fini della valutazione del rischio cardiologico vanno sommate le dosi somministrate in epoche differenti, anche se distanti l'una dall'altra.

B. Le condizioni funzionali e strutturali del cuore al momento del trattamento. La maggiore suscettibilità alla cardiotossicità da antracicline si ha quando è già presente una disfunzione del VS, dove tanto minore è la FE tanto maggiore è il rischio. Anche pazienti la cui FE è intorno ai limiti inferiori della norma presentano un certo aumento del rischio. I pazienti ipertesi, specie se con cardiopatia ipertensiva e anche in assenza di FE ridotta sono a rischio aumentato. Infatti, tra i 4 principali fattori di rischio CV (fumo, diabete, dislipidemia e ipertensione) l'ipertensione è quello che interagisce più sfavorevol-

mente con le antracicline. Vizi valvolari mitralici o aortici di grado più che lieve aumentano la propensione al danno da antracicline. Anche se si tratta di un aspetto non molto studiato, la presenza di cuore polmonare cronico aumenta in maniera rilevante la suscettibilità al danno da antracicline. Altre condizioni che aumentano il rischio della cardiotoxicità sono l'età avanzata, la malattia coronarica, il diabete e la dislipidemia.

C. Il tempo trascorso tra il trattamento e il momento della valutazione. È possibile che il danno si manifesti a distanza di anni dal trattamento. Questo avviene a seguito dell'invecchiamento del cuore, del progressivo venire meno

TABELLA 1

Strategie	Vantaggi
Non somministrare le antracicline	Non c'è cardiotoxicità
Attenta valutazione basale Trattare le comorbidità presenti e i fattori di rischio, usando bloccanti il SRA, BB, statine	Riduce il rischio di insufficienza cardiaca
Uso di farmaci con azione cardioprotettiva anche quando non c'è una cardiopatia che giustifichi il loro utilizzo: bloccanti il SRA e/o BB	Ragionevole dal punto di vista fisiopatologico
A. in tutti i pazienti B. In pazienti selezionati durante il trattamento che presentano dati anomali al controllo seriato di biomarker e/o GLS	
Proteggere il cuore con un agente specifico: dexrazoxano	<ul style="list-style-type: none"> • Poco costoso. • Efficacia documentata • Chiaro razionale fisiopatologico • Strategia ideale quando è presente una cardiopatia o un elevato profilo di rischio
Impedire che le antracicline raggiungano il cuore: antracicline liposomiali	<ul style="list-style-type: none"> • L'efficacia antitumorale è pienamente preservata • Il cuore è meno esposto alla cardiotoxicità delle antracicline • Strategia ideale quando è presente una cardiopatia o un elevato profilo di rischio
Follow-up negli anni mediante ecocardiogrammi Prevenire e trattare l'ipertensione e i fattori di rischio secondo le linee guida	Ragionevole dal punto di vista fisiopatologico

- da farsi sempre
- scelta del curante

¹ Prevenzione della cardiotoxicità cronica cumulativa causata dall'uso di antracicline in pazienti affetti da cancro mammario avanzato e/o metastatico che hanno ricevuto una precedente dose cumulativa di 300 mg/m² di doxorubicina o una precedente dose cumulativa di 540 mg/m² di epirubicina candidati ad un ulteriore trattamento con antracicline.

delle capacità del cuore a riparare un danno latente e soprattutto dal numero e dalla intensità di condizioni stressanti che abbiano agito sul cuore in questo lasso di tempo. Il termine stress va inteso in senso piuttosto ampio e comprende i fattori di rischio cardiovascolare, l'insorgenza di malattie cardiache, come pure l'avvio di nuovi trattamenti oncologici.

Ci sono diversi metodi, illustrati nella Tabella 1 per minimizzare il danno da antracicline. È evidente che nello stesso paziente possono essere utilizzati più metodi. Alcuni metodi vanno applicati a tutti i pazienti, altri vanno adottati su base individuale.

Svantaggi o Limitazioni

Il paziente non riceve una terapia ottimale, se gli schemi alternativi non sono di pari efficacia

Non abolisce del tutto la suscettibilità al danno da antracicline

- Strategia valida solo per i pazienti a basso rischio: i pazienti giudicati a rischio maggiore nel corso delle valutazioni basali dovrebbero essere già messi in trattamento con questi farmaci per curare la condizione cardiaca per quale viene aggiudicato un "rischio non basso"
- Limitato numero di studi clinici con utilizzo di dosi basse del farmaco
- dati non univoci
- Rischio di ipotensione, astenia, peggioramento funzione renale, ridotta compliance, specie nel paziente con fatigue

Gestione complicata per l'alto numero dei pazienti

Gestione complicata per le modalità di monitoraggio

- Le indicazioni approvate sono molto limitate.¹
- A lungo penalizzata dal sospetto (non provato e successivamente smentito) che riduca l'efficacia delle antracicline e aumenti il rischio di neoplasia secondaria

- Le indicazioni approvate sono limitate²

Non previene la cardiotossicità ma previene le complicanze cliniche tardive.

I pazienti ad alto rischio devono eseguire frequenti controlli

Ricordarsi che nel mondo reale la prevenzione cardiovascolare non è applicata correttamente nel 50% dei casi

² Antraciclina liposomiale non peghilata: in associazione con la ciclofosfamide per il trattamento di prima linea del cancro metastatizzato della mammella nelle donne adulte; trattamento di linfoma non-Hodgkin a cellule B e a cellule T aggressivo, in pazienti con associata cardiopatia o pazienti pretrattati con antracicline o anziani; antraciclina liposomiale peghilata: in monoterapia in pazienti con tumore mammario metastatico, laddove sia presente un rischio cardiaco aumentato; tumore ovarico in stadio avanzato in donne che abbiano fallito un trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino; mieloma in associazione a bortezomib; sarcoma di Kaposi; sarcomi dei tessuti molli recidivati/metastatici in pazienti con controindicazione all'impiego di antracicline convenzionali per rischio cardiologico

Valutazione cardiovascolare basale

Si segnala l'importanza di una accurata valutazione cardiovascolare basale. Essa può essere eseguita dall'oncologo o nei casi più complessi dallo specialista cardiologo con cui è auspicata una consolidata collaborazione. La valutazione basale persegue tre scopi:

1. Definire il livello di rischio del paziente e quindi stabilire la terapia e le modalità del monitoraggio cardiologico (Figura 1).
2. Abbattere il più possibile tale rischio mediante terapie o misure comportamentali (alimentazione, esercizio fisico). Tanto meglio la terapia cardiologica sarà ottimizzata, tanto minore sarà l'impatto delle antracicline sul cuore. Nei casi di ipertensione o di cardiopatia assicurarsi che betabloccanti e/o modulatori neuro-ormonali (ACE-Inibitori, bloccanti i recettori dell'angiotensina, antagonisti dei mineralcorticoidi) facciano parte dello schema terapeutico. In caso contrario è bene inserirli eventualmente a spese di altri farmaci. Qualora il paziente avesse indicazione ad assumere statine per una documentata malattia vascolare, accertarsi che esse vengano continuate o riprese in caso di prematura e non motivata interruzione.
3. Informare ed educare il paziente circa il rischio cardiologico e sull'importanza di adottare tutte le misure utili per contenerlo. Tali informazioni saranno molto utili al paziente negli anni successivi alla chemioterapia affinché possa adottare un opportuno stile di vita e si sottoponga con regolarità agli accertamenti cardiologici programmati.

Dexrazoxano e antracicline liposomiali

Sia il Dexrazoxano sia le antracicline liposomiali rappresentano il più efficace strumento di cardioprotezione attualmente disponibile. È dimostrato che nessuno dei due limiti l'efficacia delle antracicline. Nel caso del Dexrazoxano, inoltre, i timori di indurre un secondo tumore a distanza di tempo si sono rivelati infondati. Dexrazoxano e antracicline liposomiali sono particolarmente utili quando i pazienti che necessitano delle antracicline sono cardiopatici o già precedentemente trattati con questi farmaci. Tuttavia il loro utilizzo è condizionato dalla attuale normativa che ne regola la precrivibilità.

Impiego di betabloccanti e/o modulatori neuro-ormonali (ACE-Inibitori, bloccanti i recettori dell'angiotensina, antagonisti dei mineralcorticoidi) in prevenzione primaria

In un precedente paragrafo si è detto che tali farmaci vanno somministrati al meglio del loro utilizzo in tutti i casi di ipertensione o co-esistente cardiopatia. In questo paragrafo si affronta un tema del tutto diverso, vale a dire il loro utilizzo in pazienti a rischio cardiaco basso o molto basso, che non avrebbero motivo di assumerli se non per lo scopo di attenuare la cardiotossicità.

A tal fine è stato proposto di adottare questa strategia in tutti i pazienti, oppure di applicarla solamente al sottogruppo di coloro che mostrano in corso di

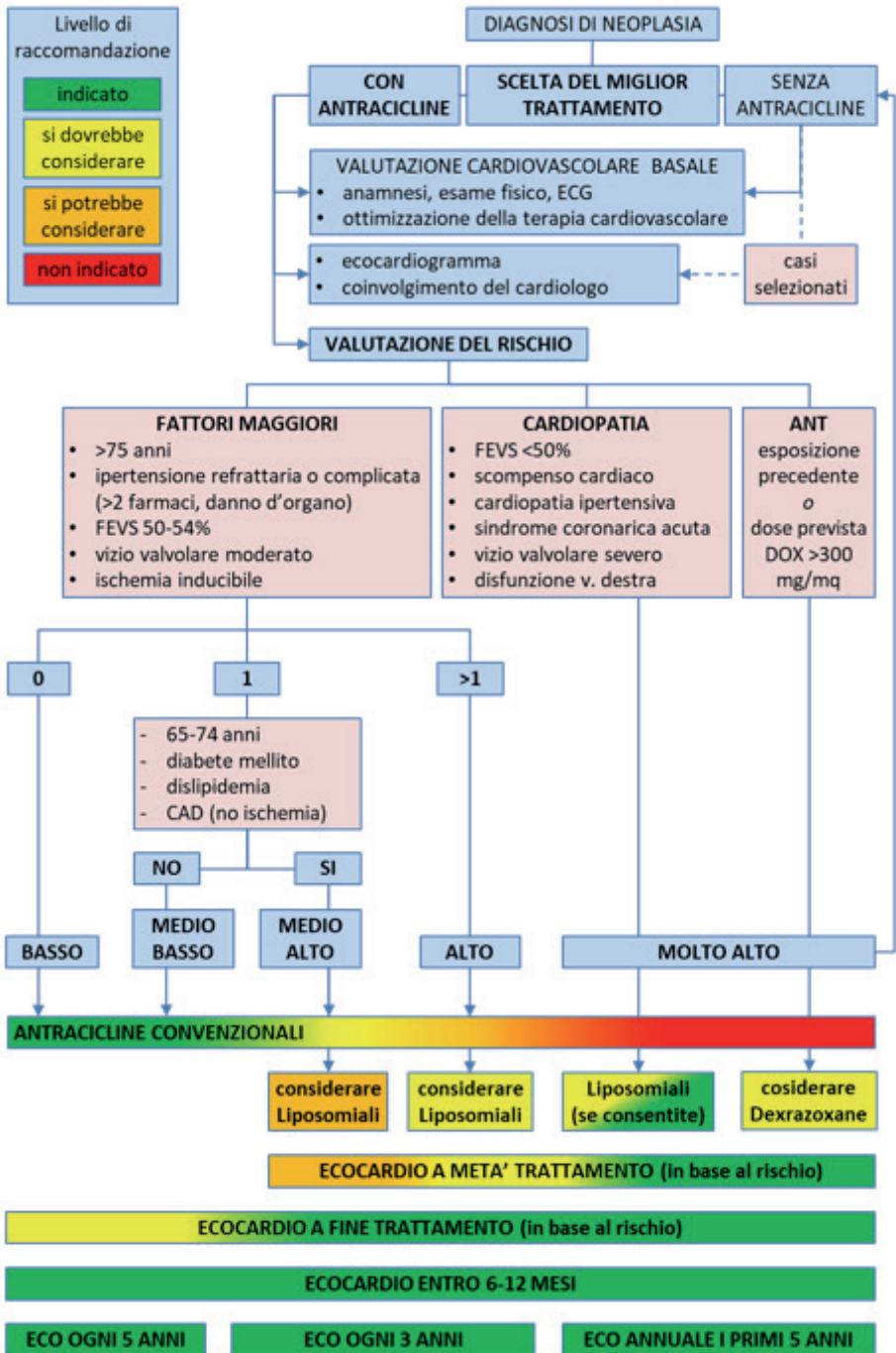


FIGURA 1

terapia con antracicline alterazioni dei livelli plasmatici della troponina o del global longitudinal strain, un parametro che si può acquisire mediante una specifica metodica ecocardiografica detta STE (speckle tracking echocardiography) che però non è accessibile ovunque.

Gli studi sin qui condotti hanno dimostrato che in questo setting di pazienti – definibili a basso rischio cardiovascolare – i risultati sono contrastanti e i benefici clinici in termine di prevenzione della disfunzione ventricolare sinistra sono modesti, anche se rimane aperta la possibilità che questa strategia possa attenuare la tossicità cardiaca molto tardiva. Tutti questi farmaci inoltre abbassano la pressione arteriosa mentre i betabloccanti abbassano anche la frequenza cardiaca. Per tale motivo essi vanno usati a basse dosi e sempre con un approccio personalizzato sul paziente.

Allo stato attuale l'impiego di betabloccanti e/o modulatori neuro-ormonali (ACE-Inibitori, bloccanti i recettori dell'angiotensina, antagonisti dei mineralcorticoidi) in prevenzione primaria nei pazienti a basso rischio cardiovascolare non può essere fortemente raccomandato per un uso routinario in tutti i centri.

Valutazione strumentale della cardiotossicità prima durante e dopo il trattamento

L'ECG è indispensabile, ma l'ecocardiografia rappresenta la metodica chiave per questo tipo di valutazione. Si raccomanda accuratezza nell'esecuzione dell'esame e nella sua refertazione. L'esame non si deve limitare ad una stima della frazione di eiezione ma deve fornire una precisa misurazione di numerosi altri parametri che sono peraltro di consueto utilizzo nella pratica corrente cardiologia. È importante per l'oncologo prestare attenzione a tutti questi: frazione di eiezione del ventricolo sinistro, diametro del ventricolo sinistro, spessore di parete, struttura e funzionamento degli apparati valvolari, funzione del ventricolo destro. Le tempistiche raccomandate o suggerite per l'esecuzione dell'esame durante e dopo il trattamento con le antracicline tengono conto del livello di rischio cardiovascolare dei pazienti e sono riportate nella figura. Si segnala che il numero di ecocardiogrammi suggeriti per i pazienti con rischio di grado alto o molto alto non si discosta di molto dal numero di esami che sarebbe opportuno fare anche senza trattamento con antracicline.

Qualsiasi variazione dei parametri ecocardiografici deve sollecitare la richiesta di una consulenza cardiologica. In questi casi oncologo e cardiologo devono valutare congiuntamente, caso per caso, se apportare modifiche ai programmi di cure e di monitoraggio.

Nei casi in cui fosse già in essere una solida collaborazione con gli specialisti cardiologi è utile eseguire una misurazione del global longitudinal strain per meglio valutare la funzione miocardica.

Nei casi in cui l'ecocardiografia non fosse in grado di fornire informazioni attendibili, è necessario ricorrere ad altre metodiche quali la risonanza magnetica nucleare o in alternativa la ventricolografia radioisotopica.

Bibliografia

1. 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
2. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cippolla C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii155-66.
3. Mele D, Nardoza M, Spallarossa P, Frassoldati A, Tocchetti CG, Cadeddu C, Madonna R, Malagù M, Ferrari R, Mercuro G. Current views on anthracycline cardiotoxicity. *Heart Fail Rev*. 2016 Sep;21(5):621-34.
4. Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc Med*. 2019 Jan 29. pii: S1050-1738(19)30006-4.
5. Reichardt P, Tabone MD, Mora J, Morland B, Jones RL. Risk-benefit of dexrazoxane for preventing anthracycline-related cardiotoxicity: re-evaluating the European labeling. *Future Oncol*. 2018 Oct;14(25):2663-2676.
6. Spallarossa P, Maurea N, Cadeddu C, Madonna R, Mele D, Monte I, Novo G, Pagliaro P, Pepe A, Tocchetti CG, Zito C, Mercuro G. A recommended practical approach to the management of anthracycline-based chemotherapy cardiotoxicity: an opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med* 2016 17 Suppl 1 Special issue on Cardiotoxicity from Antitubercular Drugs and Cardioprotection: e84-e92.
7. Tarantini L, Gulizia MM, Di Lenarda A, Maurea N, Abrignani MG, Bisceglia I, Bovelli D, De Gennaro L, Del Sindaco D, Francesca F, Parrini I, Radini D, Russo G, Scardovi AB, Inno A. Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM: Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico. *G Ital Cardiol* 2017;18(1):14-66
8. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801.

5 Farmaci anti-HER2

La classe di farmaci anti-HER2 è costituita da anticorpi monoclonali (trastuzumab e pertuzumab), anticorpi monoclonali coniugati ad agente chemioterapico (trastuzumab-emtansine) ed inibitori tirosinochinasici (lapatinib, neratinib) (Tabella 1).

La tossicità cardiovascolare da farmaci anti-HER2 consiste principalmente nella disfunzione ventricolare sinistra. Trastuzumab può causare cardiotossicità di qualsiasi grado nel 3-7% dei pazienti quando somministrato come agente singolo e nel 13% dei pazienti quando somministrato in combinazione a taxano; l'incidenza di cardiotossicità aumenta fino al 27% quanto trastuzumab è somministrato in concomitanza a regimi chemioterapici contenenti antracicline, per cui questa associazione è generalmente evitata nella pratica clinica. La cardiotossicità da trastuzumab può essere severa (definita come scompenso cardiaco congestizio, aritmie, IMA, riduzione della LVEF $\leq 40\%$ o altre tossicità cardiache di grado 3 e 4 secondo NCI-CTCAE) in circa il 3% dei pazienti trattati, ed è più frequente per i pazienti che hanno ricevuto anche antracicline. Si tratta comunque di una tossicità reversibile in circa l'80% dei casi. Considerata l'incidenza di cardiotossicità da trastuzumab, per i pazienti trattati con tale farmaco sono indicati una valutazione basale ed un monitoraggio periodico della LVEF.¹⁻³

La cardiotossicità di pertuzumab, trastuzumab-emtansine e lapatinib è più rara di quella osservata con trastuzumab. Tuttavia, dal momento che pertuzumab è indicato in associazione a trastuzumab e taxano, e trastuzumab-emtansine e lapatinib sono entrambi indicati in pazienti che sono già state trattate con trastuzumab, anche questi farmaci richiedono un monitoraggio della LVEF. Per il momento, non è stata riportata una significativa cardiotossicità di neratinib, e la scheda tecnica del farmaco non raccomanda uno specifico protocollo di monitoraggio.

Valutazione basale

In tutti i pazienti che devono iniziare un trattamento con farmaci anti-HER2 dovrebbe essere effettuata:

- raccolta della storia clinica cardiologica
- valutazione e correzione dei fattori di rischio cardiovascolare
- ECG
- ecocardiogramma con valutazione della LVEF e possibilmente del GLS
- una visita cardiologica/cardioncologica dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti ad alto rischio cardiovascolare

In caso di LVEF basale 40-49%, prima dell'inizio del trattamento con farmaci anti-HER2 dovrebbe essere considerato un consulto cardiologico/cardioncologico e l'inizio o l'ottimizzazione della terapia cardiologica con beta-bloccante e/o ACE-inibitore/sartano.

La scelta di iniziare il trattamento con farmaci anti-HER2 in pazienti con LVEF basale 40-49% deve essere valutata in base al rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente.

A. Monitoraggio e gestione cardiotossicità da farmaci anti-HER2 con LVEF basale $\geq 50\%$

Monitoraggio in corso di trattamento

- L'ecocardiogramma con valutazione della LVEF e possibilmente del GLS dovrebbe essere effettuato ogni 3 mesi per i pazienti in trattamento adiuvante fino al termine del trattamento, ogni 3-6 mesi per i pazienti in trattamento per malattia metastatica
- Se LVEF $\geq 50\%$, proseguire trattamento
- In caso di riduzione di GLS $> 15\%$, considerare l'inizio della cardioprotezione (con beta-bloccante e/o ACE-inibitore/sartano) e proseguire trattamento anti-HER2
- In caso di LVEF 40-49%:
 - richiedere consulto cardiologico
 - iniziare o ottimizzare cardioprotezione (con beta-bloccante e/o ACE-inibitore/sartano)
 - se riduzione LVEF $\leq 15\%$ rispetto al basale, continuare trattamento ed aumentare frequenza del monitoraggio (ogni 4-6 settimane fino a incremento LVEF $\geq 50\%$)
 - se riduzione LVEF $> 15\%$ rispetto al basale, sospendere temporaneamente trastuzumab e rivalutare LVEF dopo 4 settimane di terapia cardioprotettiva: se LVEF migliora ($\geq 50\%$, o $< 10\%$ rispetto al basale) ripristinare trattamento anti-HER2 (in caso di lapatinib a posologia ridotta), altrimenti incrementare la terapia cardioprotettiva e rivalutare dopo altre 4 settimane; se LVEF non migliora entro 2 mesi, considerare la sospensione definitiva del trattamento anti-HER2
- In caso di LVEF $< 40\%$:
 - richiedere consulto cardiologico
 - iniziare o ottimizzare cardioprotezione (con beta-bloccante e/o ACE-inibitore/sartano)
 - sospendere temporaneamente trastuzumab e rivalutare LVEF dopo 4 settimane: se LVEF migliora ($\geq 50\%$, o $< 10\%$ rispetto al basale) ripristinare trattamento anti-HER2 (in caso di lapatinib a posologia ridotta), altrimenti incrementare la terapia cardioprotettiva e rivalutare dopo altre 4 settimane; se LVEF non migliora entro 2 mesi, considerare la sospensione definitiva del trattamento anti-HER2
- In caso di secondo episodio di riduzione LVEF $< 50\%$ o di scompenso cardiaco sintomatico:
 - considerare sospensione definitiva del trattamento anti-HER2

Monitoraggio dopo il termine del trattamento

- Nei pazienti con malattia metastatica che non hanno sviluppato riduzione di LVEF non è necessario proseguire il monitoraggio ecocardiografico
- Nei pazienti che hanno ricevuto come terapia adiuvante solo trastuzumab e non hanno sviluppato riduzione di LVEF, si può considerare l'esecuzione di ecocardiogramma 1 anno dopo il termine del trattamento. Nei pazienti che hanno ricevuto in terapia adiuvante anche antracicline, si può considerare l'esecuzione di ecocardiogramma 1 anno, 2 anni e 5 anni dopo il termine del trattamento, e poi se clinicamente indicato
- Nei pazienti che hanno sviluppato riduzione di LVEF in corso di trattamento, dovrebbe essere proseguita la terapia per lo scompenso e il monitoraggio clinico ed ecocardiografico in base all'evoluzione clinica ed in accordo con il cardiologo

B. Monitoraggio e gestione cardiotossicità da farmaci anti-HER2 con LVEF basale 40-49%⁴*Monitoraggio in corso di trattamento*

- L'ecocardiogramma con valutazione della LVEF dovrebbe essere effettuato dopo 6 settimane, 12 settimane e poi ogni tre mesi
- In caso di LVEF <35% o con riduzione >10% rispetto al basale:
 - richiedere consulto cardiologico
 - ottimizzare la terapia cardioprotettiva
- ripetere valutazione LVEF dopo 2-4 settimane; se miglioramento di LVEF (>35% o riduzione < 10% rispetto al basale) considerare ripristino del trattamento anti-HER2, altrimenti considerare la sospensione definitiva del trattamento

Monitoraggio dopo il termine del trattamento

- prosecuzione terapia per lo scompenso e monitoraggio clinico ed ecocardiografico in accordo con il cardiologo

TABELLA 1. Farmaci anti-HER2

Farmaco	Indicazioni approvate in Italia
TRASTUZUMAB	Terapia neoadiuvante e adiuvante del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio iniziale Terapia del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio metastatico Terapia del carcinoma gastrico HER2-positivo in stadio metastatico
PERTUZUMAB	Terapia del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio metastatico in associazione a trastuzumab e taxano (in pazienti non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 per malattia metastatica)
TRASTUZUMAB-EMTANSINE (T-DM1)	Terapia del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio metastatico, dopo precedente trattamento con trastuzumab e taxano
LAPATINIB	Terapia del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio metastatico in associazione a capecitabina, dopo precedente trattamento con trastuzumab
NERATINIB	-

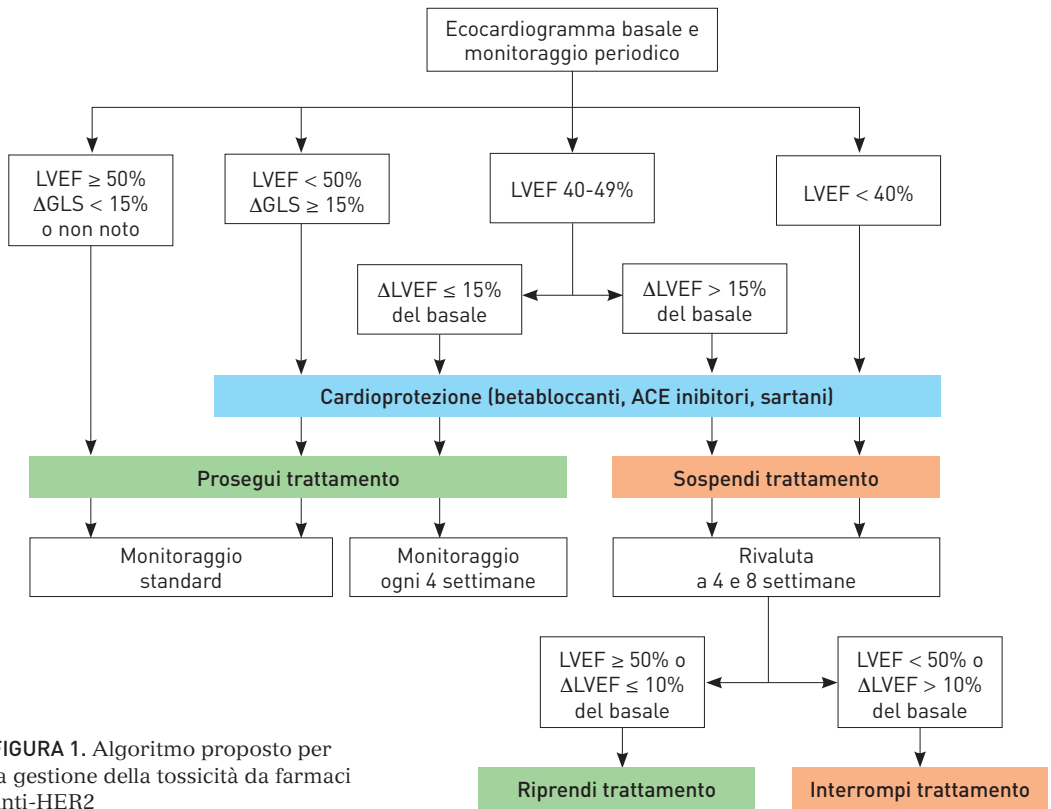


FIGURA 1. Algoritmo proposto per la gestione della tossicità da farmaci anti-HER2

Bibliografia

1. 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.
2. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii155-66.
3. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801.
4. Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Sep;177(2):237-250.
5. Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, Smith KL, Gallagher C, Pohlmann PR, Nunes R, Herbolzheimer P, Warren R, Srichai MB, Hofmeyer M, Cunningham A, Timothee P, Asch FM, Shajahan-Haq A, Tan MT, Isaacs C, Swain SM. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEARt study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jun;175(3):595-603.

6 Agenti anti-VEGF/VEGFR

La via del segnale mediata dal legame di VEGF al suo recettore ha un ruolo fondamentale nella regolazione della neoangiogenesi, implicata nella proliferazione e nella diffusione delle cellule neoplastiche. In particolare il legame del VEGF al suo recettore induce la crescita e la proliferazione delle cellule endoteliali dei vasi arteriosi, venosi e linfatici. Nel tempo sono stati sviluppati diversi farmaci il cui meccanismo d'azione è basato sull'inibizione della via del segnale VEGF/VEGFR che quindi interferiscono con la crescita e la metastatizzazione del tumore. Tra questi ricordiamo: il **bevacizumab**, anticorpo monoclonale anti-VEGF-A, il **ramucirumab**, anticorpo monoclonale anti-VEGFR2, e l'**aflibercept**, proteina di fusione anti-VEGFR1/2, il cui meccanismo d'azione è basato sull'inibizione del legame ligando-recettore; ci sono inoltre gli inibitori tirosin-chinasici (TKI) che invece bloccano l'attività chinasi del recettore (VEGFR), inibendo la trasduzione del segnale intracellulare (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, cabozantinib, nintedanib). **Sunitinib** è un TKI multi-target che inibisce diverse molecole: VEGFR (VEGF receptor, 1-3), PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor), c-Kit, FLT3 (FMS-like tyrosine kinase-3), CSF-1R (colony-stimulating factor-1 receptor) e la proteina RET; questo farmaco può causare ipertensione e scompenso cardiaco nel 4-11% dei casi. Il **sorafenib** è un TKI che agisce su vari target (tra cui VEGFR, PDGFR, Raf-1, B-Raf, c-Kit, FLT3) e i cui effetti collaterali includono ipertensione, ischemia miocardica e, anche se raramente, insufficienza cardiaca. Il **pazopanib**, anch'esso responsabile di ipertensione e insufficienza cardiaca, è un inibitore di PDGFR, VEGFR e c-kit. **Axitinib** è un potente inibitore di VEGFR di seconda generazione tra i cui effetti collaterali si annoverano infarto del miocardio e aritmie. **Regorafenib** inibisce diversi targets: VEGFR-2-3, RET, KIT, PDGFR e RAF, è responsabile di ipertensione e cardiopatia ischemica. **Cabozantinib**, che è un potente TKI i cui bersagli molecolari sono VEGF, MET, RET, KIT, Flt, AXL e Tie-2m può causare tromboembolismo venoso e più raramente arterioso (con conseguente rischio di infarto del miocardio e stroke). In generale, più il TKI è multitarget, più potente è il suo effetto antineoplastico ma anche maggiori possono essere i suoi effetti cardiotossici.

6.1 Meccanismi di tossicità cardiovascolare

La cascata indotta dal VEGF determina la trasduzione di segnali proliferativi per le cellule endoteliali, e promuove l'integrità vascolare. Al contrario, l'inibi-

zione di questa via determina disfunzione endoteliale e l'esposizione del collagene che attiva la cascata della coagulazione promuovendo l'insorgenza di fenomeni tromboembolici. In particolare, l'interazione del VEGF al suo recettore attiva la trasduzione del segnale mediato dall'attivazione di PI3K e PLC. La via del PI3K stimola Akt che svolge due funzioni: da un lato attiva l'eNOS (l'ossido nitrico sintasi endoteliale) favorendo la produzione di ossido nitrico (NO), e dall'altro lato inibisce la Caspasi 9 interferendo così con l'attività apoptotica e promuovendo la sopravvivenza cellulare. PLC invece converte il PIP2 in diaciglicerolo (DAG) e inositolo trifosfato (IP3); quest'ultimo è un secondo messaggero che facilita l'ingresso di ioni calcio (Ca^{++}) nella cellula, altro meccanismo che stimola eNOS e produzione di NO, il quale determina vasodilatazione, crescita delle cellule muscolari lisce e riduzione dell'aggregazione piastrinica. Il DAG inoltre mediante PKC stimola la cascata RAS/RAF/MEK/ERK agendo su RAF e inducendo così la proliferazione delle cellule endoteliali. TKI anti VEGF stimolano anche la produzione di eritropoietina, che contribuisce ad aumentare la viscosità del sangue.

Di conseguenza gli inibitori del VEGF/VEGFR provocano un'alterazione dell'equilibrio tra vasodilatazione e vasocostrizione, a favore della vasocostrizione, e contribuiscono all'insorgenza di ipertensione arteriosa e fenomeni trombotici. La Figura 1 illustra i principali meccanismi attraverso i quali i TKI anti angiogenetici possono provocare tossicità cardiovascolare.

Ipertensione arteriosa

L'ipertensione è la complicanza più frequente del trattamento con TKI anti-VEGF quali axitinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib, e regorafenib.

In una meta-analisi che includeva 13 trials clinici ed un totale di 4.999 pazienti trattati con questi farmaci, l'incidenza di ipertensione di qualsiasi grado è stata del 21,6%, l'incidenza di ipertensione di grado 3-4 è stata del 6,8%¹. La metanalisi di Qi *et al.* ha mostrato che l'incidenza di tutti i gradi di ipertensione tra i pazienti che hanno ricevuto pazopanib è stata del 35,9%. Tale meta-analisi ha dimostrato inoltre che l'ipertensione di alto grado era associata con comorbidità importante e necessità di interruzione del trattamento. I trials riportano che l'incidenza dell'ipertensione di alto grado tra i pazienti trattati con pazopanib è stata del 6,5%. È stato inoltre dimostrato che l'ipertensione arteriosa è l'evento avverso cardiovascolare più frequente associato ad axitinib, con una frequenza del 40% di ipertensione di qualsiasi grado e del 13% di grado 3.

La patogenesi dell'ipertensione indotta da questi farmaci è dovuta a vari meccanismi tra loro correlati, alla cui base vi sono alterazioni sia funzionali che strutturali. Quelle funzionali sono dovute alla riduzione della produzione di ossido nitrico e alla produzione di sostanze vasocostrittrici come l'endotelina 1. La riduzione dell'ossido nitrico favorisce anche alterazioni strutturali come la proliferazione delle cellule della tonaca media, che è alla base di uno stato ipertensivo resistente, e determina inoltre un'alterazione dell'omeostasi renale del sodio, favorendone la ritenzione e quindi l'incremento pressorio. Le alterazioni strutturali riguardano inoltre la rarefazione capillare.

Scompenso cardiaco

La patogenesi dello scompenso cardiaco indotto da questa classe di farmaci non è ancora del tutto chiara, e molti potrebbero essere i meccanismi responsabili. Sicuramente un ruolo favorente è svolto dall'ipertensione arteriosa che questi farmaci possono indurre. Inoltre i pazienti con multipli fattori di rischio sono più frequentemente esposti al rischio di sviluppare scompenso cardiaco da parte di questi farmaci (multiple-hit hypothesis).

Un altro meccanismo patogenetico che è stato ipotizzato per il sunitinib, riguarda l'inibizione della MAP chinasi che comporta una riduzione della produzione energetica a livello mitocondriale e conseguente disfunzione ventricolare. In vitro è stato osservato inoltre un incremento dell'espressione dei geni coinvolti nella risposta all'ipossia ed in particolare del fattore HIF1 con conseguente disfunzione cardiaca. L'inibizione di PDGFR indotta da sunitinib e sorafenib pare sia coinvolta nello sviluppo dello scompenso cardiaco in quanto promuove la sopravvivenza cellulare ed ha un ruolo cardioprotettivo durante gli stress patologici.

L'inibizione di cKit, fattore di crescita delle cellule staminali, e di ERK, che regola la sopravvivenza cellulare, sembra abbia pure un ruolo nello sviluppo della disfunzione ventricolare.

Eventi trombotici

È stato dimostrato che l'utilizzo di farmaci antiangiogenetici comporta un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi. Tali effetti sono da mettere in relazione alla disfunzione endoteliale, produzione di sostanze vasoattive, aumento dell'infiammazione e alterazione della funzione piastrinica e aumento della viscosità ematica provocati da questi farmaci.

In una metanalisi condotta su 10.000 pazienti² è stata studiata l'incidenza degli eventi tromboembolici arteriosi in pazienti in trattamento con inibitori di VEGFR ed è emerso che il rischio relativo dei pazienti trattati con TKI in confronto con il gruppo di controllo era 3,03, in particolare per sorafenib 3,1 e per sunitinib 2,39.

Secondo uno studio condotto da Sternberg *et al*, è stato mostrato che eventi trombotici arteriosi si sono verificati nel 3% dei pazienti trattati con pazopanib (in particolare ischemia cardiaca/infarto del miocardio nel 2%, stroke e TIA in meno dell'1%), comparati col placebo in cui non si sono verificati eventi tromboembolici arteriosi.³

Per nintedanib è stato osservato che la percentuale di eventi tromboembolici è stata bassa e comparabile nelle popolazioni studiate (nintedanib più docetaxel vs docetaxel+ placebo, come trattamento di II linea nei pazienti affetti da NSCLC metastatico).⁴ L'incidenza di tromboembolismo arterioso è stata addirittura più bassa nel gruppo con nintedanib rispetto al braccio di controllo trattato con placebo nella popolazione generale e nei pazienti con istologia adenocarcinoma, mentre è stata sovrapponibile nei pazienti con carcinoma squamoso. Invece il tromboembolismo venoso è stato maggiore nel braccio trattato con nintedanib nella popolazione generale e nel gruppo con adenocarcinoma, è stato invece sovrapponibile nel gruppo con carcinoma squamoso.

Nei pazienti trattati con VEGFR è stato riscontrato anche un incremento del rischio di tromboembolismo venoso.

6.2 Prevenzione delle complicanze cardiovascolari

Per prevenire l'insorgenza degli eventi avversi cardiovascolari ed evitare che il trattamento debba essere interrotto, il paziente (ad alto rischio cardiovascolare) dovrebbe essere sottoposto ad una valutazione cardiologica completa prima di iniziare il trattamento. Questa deve comprendere la rilevazione dei fattori di rischio cardiovascolare (glicemia, assetto lipidico, funzionalità renale, valori pressori), dell'anamnesi con attenzione a patologia cardiovascolare preesistente o sintomi suggestivi di patologia cardiovascolare misconosciuta, l'esame obiettivo completo inclusa la valutazione dei polsi periferici, la misurazione della pressione arteriosa e la registrazione dell'elettrocardiogramma. Nei pazienti ipertesi o con multipli fattori di rischio o con anamnesi positiva o suggestiva per patologie cardiovascolari va inoltre eseguito un'ecocardiogramma, con misurazione della frazione di eiezione mediante metodo di Simpson biplano. Nei pazienti con nota malattia cardiovascolare e/o con profilo di rischio cardiovascolare particolarmente elevato è consigliabile anche l'esecuzione di un eco-Doppler dei tronchi sovraortici se non già eseguito negli ultimi 6 mesi.

Prima di iniziare il trattamento devono essere consigliate le opportune modifiche dello stile di vita e la correzione dei fattori di rischio cardiovascolari modificabili ed in particolare l'ipertensione arteriosa, che se non trattata può pregiudicare lo svolgimento della terapia antineoplastica.

Se il paziente è già iperteso, va accertato se i valori pressori sono a target ed eventualmente va ottimizzato il trattamento antipertensivo. Se l'ipertensione è di nuova diagnosi, dopo aver escluso l'ipertensione da camice bianco valutando l'anamnesi del paziente ed eventualmente eseguendo un monitoraggio pressorio, va considerato un'inizio precoce del trattamento antipertensivo. Il paziente va inoltre educato all'auto-misurazione e alla autogestione della terapia. Infatti nei pazienti che assumono la terapia oncologica a cicli, possono verificarsi dei cali pressori nei periodi in cui il farmaco non viene assunto e può essere richiesta una rimodulazione della terapia. È anche opportuno che il paziente impari a riconoscere i valori pressori di allarme e gli eventuali sintomi clinici (dolore toracico, dispnea, vertigini, cefalea) che richiedano un contatto medico.

Va programmato un follow-up ravvicinato soprattutto nel primo periodo di terapia nel quale è più frequente un rialzo notevole della pressione arteriosa (possibilmente una volta a settimana, quindi ogni 2-3 settimane). L'obiettivo è mantenere la pressione arteriosa al di sotto di 140/90 mmHg, tuttavia, se coesistono diabete mellito e/o insufficienza renale il limite consigliato è 130/80 mmHg. La pressione arteriosa va trattata aggressivamente per evitare lo sviluppo di danno d'organo (iniziare il trattamento ipotensivo anche in tutti i pazienti che presentino un rialzo della pressione diastolica ≥ 20 mmHg).

Per quanto riguarda la scelta della terapia, in generale ci si dovrà orientare su farmaci che non interferiscano con i farmaci oncologici, sono da evitare i calcio-antagonisti non diidropiridinici (verapamil e diltiazem) per la frequente interazione con il citocromo P450, quindi la possibile interferenza con la cinetica degli anti VEGF. Farmaci da utilizzare con cautela sono anche i diuretici, che possono determinare squilibri idroelettrolitici, cui i pazienti oncologici sono già di per sé predisposti, e quindi prolungamento dell'intervallo QT ed aritmie. Sono invece da

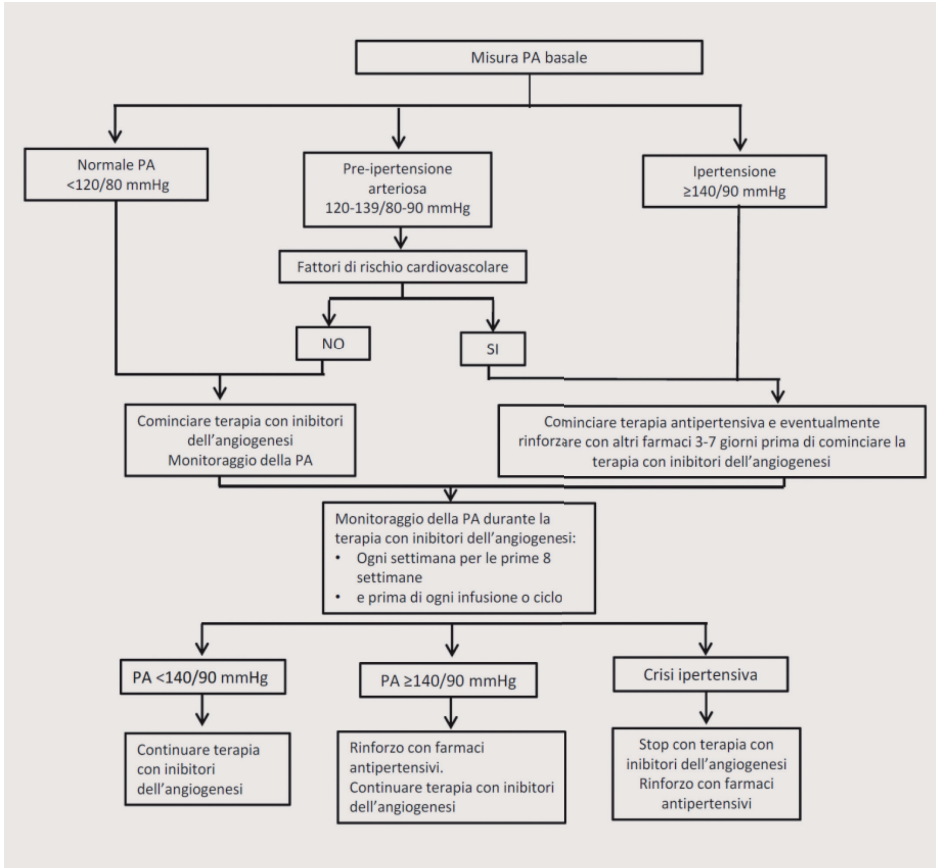


FIGURA 1

preferire i farmaci con una nota azione cardioprotettiva come i betabloccanti (in particolare il carvedilolo, il nebivololo e il bisoprololo) e gli inibitori del sistema renina-angiotensina. Accanto alle evidenze sugli Ace-inibitori (ACEi) e i Sartani (ARBs) cui sono state attribuite proprietà antitumorali in quanto svolgono un ruolo antiangiogenico, alcuni studi gettano ombre sull'impiego di questi farmaci nei pazienti oncologici: infatti tali farmaci potrebbero favorire lo sviluppo del microambiente tumorale. I calcioantagonisti (CCB) non diidropiridinici, possono pure essere un valido presidio terapeutico.

L'approccio consigliato al trattamento antipertensivo è quello step by step che prevede nel caso di valori $> 140/90$ mmHg:

1. iniziare con un ACEi/ARBs o con un CCB
2. se si continuano a mantenere elevati aggiungere l'altro farmaco
3. se i valori si mantengono ancora elevati titolare entrambi i farmaci
4. se persiste ipertensione non controllata nonostante dose massima di ACEi/ARBs, or CCB aggiungere un beta-bloccante o come seconda scelta un diuretico.

Poiché l'inizio della terapia antiipertensiva e il suo eventuale successivo potenziamento devono avvenire tempestivamente in rapporto al variare della PA, il paziente al momento dell'avvio della terapia con anti-VEGF/VEGFR deve ricevere precise istruzioni su qual è il valore soglia di PA che deve fare scattare la modifica terapeutica e qual è il nome e la dose del farmaco antiipertensivo che deve assumere. Le istruzioni dovrebbero comprendere i primi due step ed è comunque bene che il paziente tenga informato l'oncologo di quanto avviene. In caso di PA non controllata nonostante i due primi step è bene eseguire rivalutazione medica.

In caso di ipertensione resistente può essere considerata la riduzione di dose dell'anti-VEGF o la sospensione del trattamento.

Nella Figura 1 (pagina precedente) è proposto un algoritmo per la gestione dell'ipertensione indotta da inibitori dell'angiogenesi.

Durante il trattamento può essere considerata l'esecuzione periodica di elettrocardiogrammi ed i pazienti andrebbero interrogati circa la comparsa di sintomi suggestivi di ischemia miocardica o di scompenso cardiaco. In tal caso potranno essere pianificati ulteriori accertamenti con modalità e indicazioni non difformi da quelle seguite per i pazienti non in trattamento con farmaci antineoplastici.

In caso di riscontro di ischemia miocardica il trattamento va sospeso ed il re-challenge successivo valutato caso per caso in relazione al rapporto rischio-beneficio; in caso di infarto del miocardio il trattamento dovrebbe essere sospeso definitivamente.

Per quanto riguarda la disfunzione ventricolare il trattamento va continuato se il paziente è asintomatico e nel caso di disfunzione lieve ($FE > 50\%$ e riduzione rispetto al basale $< 15\%$) oppure moderata $40\% < FE < 50\%$) invece va interrotto se la disfunzione è severa ($FE < 40\%$) e nei pazienti sintomatici. Nei pazienti che sviluppano disfunzione ventricolare in accordo alle linee guida per lo scompenso cardiaco va intrapresa la terapia con ACE-I/sartani e beta-bloccanti.

Non ci sono linee guida standardizzate sul timing e le modalità di monitoraggio cardiovascolare nei pazienti trattati con anti-VEGFR che non avevano problemi cardiaci all'avvio della terapia, in cui non si è modificato l'ECG durante la cura e che sono sempre rimasti asintomatici. In questi casi potrebbe essere sufficiente la sorveglianza clinica, ma rimane a discrezione del curante la possibilità di eseguire un ecocardiogramma ogni 3-6 mesi.

Bibliografia

1. Qi WX, Min DL, Shen Z, Sun YJ, Lin F, Tang LN, He AN, Yao Y. Risk of venous thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2013 Jun 15;132(12):2967-74. doi: 10.1002/ijc.27979. Epub 2012 Dec 27. Review. PubMed PMID: 23225494.
2. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2280-5. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2757. Epub 2010 Mar 29. Review. PubMed PMID: 20351323.
3. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-8. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9764. Epub 2010 Jan 25. PubMed PMID: 20100962.
4. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann CN, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Novello S; LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):143-55. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70586-2.

7 Immuno-checkpoint inibitori

I pazienti trattati con immunocheckpoint inibitori (ICI) possono sviluppare eventi avversi cardiovascolari. L'evento avverso cardiovascolare più frequentemente osservato è la miocardite, ma sono stati descritti anche casi di pericardite, versamento pericardico, sindrome di Takotsubo, aritmie ed anomalie di conduzione fino al blocco atrioventricolare completo, arresto cardiaco, sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco e vasculite.¹

Inizialmente tali eventi sono stati considerati rari ed inattesi, ma nel tempo si è assistito ad un incremento delle segnalazioni, probabilmente per una maggiore consapevolezza ed attenzione nei confronti di questo tipo di tossicità da parte degli operatori sanitari. Recenti serie retrospettive hanno riportato una incidenza di miocardite di 1,14% nei pazienti trattati con ICI, con una incidenza minore nei pazienti trattati con anti-PD1/anti-PDL1 come agente singolo (0,5%), ed una incidenza maggiore nei pazienti trattati con combinazioni di agenti anti-PD1/PDL1 e anti-CTLA-4 (2,4%). La terapia di combinazione sembra dunque rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di miocardite.²

Gli eventi avversi cardiovascolari si presentano in genere precocemente nel corso del trattamento: si possono manifestare già dopo la prima infusione e nella maggior parte dei casi si verificano entro i primi 3-4 cicli di terapia, sebbene siano stati descritti eventi anche più tardivi. La tossicità cardiovascolare è gravata da un elevato tasso di mortalità. Tra i casi di miocardite da ICI riportati nel database internazionale Vigibase dell'OMS, infatti, la mortalità è stata circa del 40%.³

Per le raccomandazioni sulla diagnosi e il trattamento della miocardite indotta da ICI, si dovrebbe far riferimento alle linee guida AIOM "Gestione della tossicità da immunoterapia". In questo capitolo vengono forniti alcuni suggerimenti pratici.

Principi generali

1. Il paziente in terapia con ICI ed i caregivers dovrebbero essere adeguatamente informati del rischio di eventi avversi associati ad ICI, inclusi gli eventi avversi cardiovascolari, e dovrebbero essere educati a riferire al proprio oncologo di riferimento qualsiasi cambiamento dello stato di salute che possa essere sospetto per essere una manifestazione di tossicità correlata al trattamento.
2. Considerata l'elevata mortalità degli eventi avversi cardiovascolari, il paziente in terapia con ICI ed i caregivers dovrebbero essere invitati a rivolgersi al

pronto soccorso in caso di comparsa di sintomi severi (dispnea per sforzi minimi, dolore toracico, sincope) o in caso di rapido peggioramento di sintomi pre-esistenti.

A. Valutazione basale:

1. Prima di iniziare il trattamento con ICI, in tutti i pazienti dovrebbero essere eseguiti:
 - raccolta della storia clinica cardiologica
 - valutazione e correzione dei fattori di rischio cardiovascolari
 - ECG
2. Il dosaggio basale della troponina non andrebbe eseguito in tutti i pazienti candidati a trattamento con ICI come agente singolo, ma può essere considerato nei pazienti candidati a terapia di combinazione con anti-PD1/anti-PDL1 e anti-CTLA-4
3. Nei pazienti con alterazioni ECG e/o considerati ad alto rischio cardiovascolare e/o con elevata troponina basale, dovrebbero essere presi in considerazione:
 - ecocardiogramma
 - visita cardiologica

B. Monitoraggio in corso di trattamento

1. Prima di ogni somministrazione di ICI, si dovrebbe effettuare una adeguata rilevazione di tutte le potenziali tossicità. Per quanto riguarda la tossicità cardiovascolare, un elevato livello di attenzione dovrebbe essere prestato a sintomi di sospetto quali dispnea a riposo o da sforzo, ortopnea, palpitazioni, dolore toracico, segni di scompenso cardiaco, fatigue, dolori muscolari (in molti casi la miocardite può essere associata a miosite). In caso di comparsa o peggioramento di tali sintomi, si dovrebbe iniziare l'iter diagnostico per la cardiotossicità (vedi diagnosi della cardiotossicità)
2. Nei pazienti per i quali è stato effettuato il dosaggio della troponina al basale, questo andrebbe ripetuto a 2, 4 e 12 settimane dall'inizio del trattamento.

C. Diagnosi della cardiotossicità:

La diagnosi di cardiotossicità da ICI può essere un percorso complesso, per cui una valutazione cardiologica precoce in caso di sospetto clinico dovrebbe essere sempre presa in considerazione.

1. Nei pazienti asintomatici con incremento non significativo (< 3 volte il limite superiore della norma) della troponina, si dovrebbe eseguire un ECG e un nuovo controllo delle troponina entro 24-48 ore. Se ECG è negativo e non c'è aumento della troponina si può proseguire il trattamento con ICI, con monitoraggio della troponina prima di ogni infusione
2. Nei pazienti asintomatici con incremento significativo della troponina, si dovrebbe considerare:
 - sospensione temporanea del trattamento con ICI, con controllo della troponina entro 24 ore, ed esecuzione di ECG

- in presenza di alterazioni ECG sospette, eseguire consulto cardiologico urgente, considerare il ricovero ospedaliero ed iniziare iter diagnostico per miocardite
- in assenza di alterazioni ECG sospette, richiede consulenza cardiologica ed eseguire monitoraggio frequente (ogni 3-5 giorni) di troponina, ECG e condizioni cliniche del paziente
- ripresa del trattamento in caso di normalizzazione della troponina in paziente senza alterazioni ECG che non sviluppi sintomi suggestivi per miocardite, proseguendo il monitoraggio della troponina prima di ogni infusione

NOTA. Se si effettua uno screening della miocardite nei pazienti asintomatici basandosi sulla troponina, considerare sempre le condizioni basali dei pazienti: se i pazienti sono cardiopatici, anziani, o con molti fattori di rischio, aumentano le possibilità che l'aumento della troponina non sia segno di iniziale miocardite ma esprima un danno miocardico da altre cause. Se il paziente ha un basso profilo di rischio cardiovascolare aumentano le probabilità di miocardite che dovrà essere confermata e valutata nella sua gravità nel contesto clinico strumentale.

3. Nei pazienti sintomatici:

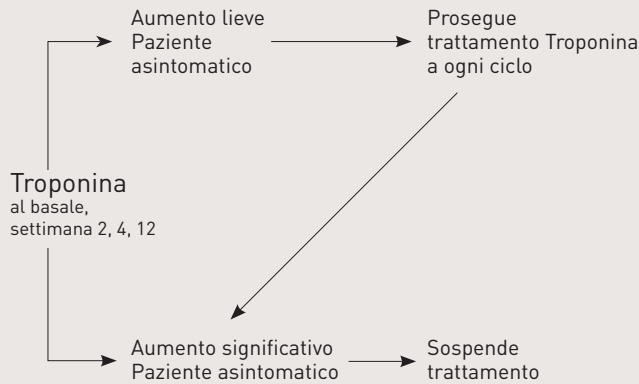
- eseguire dosaggio troponina, ECG e valutazione cardiologica urgente
- considerare l'ospedalizzazione in ambiente oncologico/internistico in caso di sintomi lievi, in ambiente cardiologico (reparto o unità di terapia intensiva) in caso di sintomi severi
- considerare la RMN in caso di sospetto clinico di miocardite ed esami di I livello non dirimenti
- considerare coronarografia/scintigrafia miocardica in pazienti con sospetta sindrome coronarica
- considerare la biopsia miocardica soltanto in casi in cui sussistano dubbi diagnostici e per i quali si ritenga, dopo discussione collegiale con il cardiologo, che l'approccio terapeutico possa cambiare in base all'esito dell'esame biptico; la biopsia dovrebbe essere effettuata soltanto in centri con elevata esperienza

D. Gestione della cardiotossicità:

1. Sospendere il trattamento con ICI
2. Gestire il paziente in accordo con il cardiologo per il controllo dei sintomi cardiologici, in base alla manifestazione clinica di cardiotossicità (drenaggio pericardico in caso di versamento pericardico tamponante, terapia medica per lo scompenso in caso di insufficienza cardiaca, terapia antiaritmica in caso di aritmie, pacing cardiaco se indicato)
3. Iniziare prontamente terapia steroidea:
 - metilprednisolone ev 2 mg/kg/die in caso di sintomi lievi-moderati
 - metilprednisolone ev 1000 mg/die in caso di non responsività entro 24-48 ore o in caso di presentazione con sintomi severi
 - in caso di risoluzione o miglioramento significativo dei sintomi, lo steroide deve essere scalato gradualmente, in non meno di 4-6 settimane.

Vi sono evidenze riguardo altri farmaci immunosoppressori (immunoglobuline, micofenolato, infliximab, timoglobulina) o plasmaferesi nei pazienti non responsivi alla terapia steroidea in 24-48 ore, tuttavia tali trattamenti non sono approvati in Italia per la cardiotoxicità da ICI e sono pertanto considerati off-label per questa indicazione; infliximab non dovrebbe essere somministrato in caso di insufficienza cardiaca moderata-severa.

Combinazioni Anti-PD1/PDL1 + Anti-CTLA4



ECG

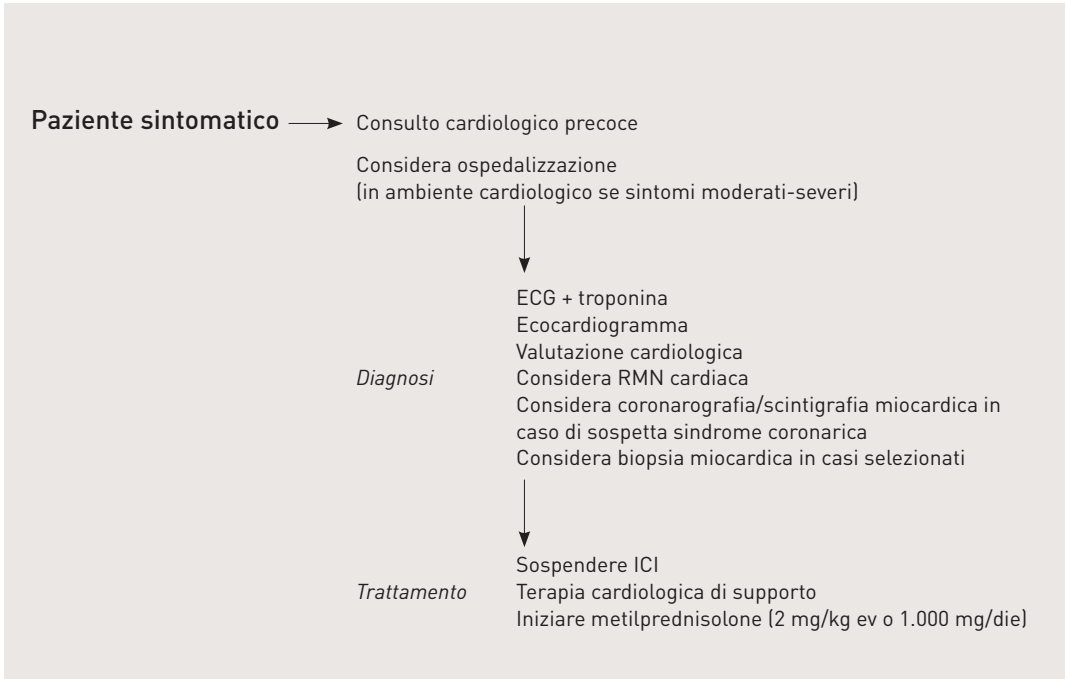
Positivo

Consulto cardiologico
Iter diagnostico/
terapeutico
per miocardite

Negativo

Troponina + ECG +
valutazione clinica
ogni 3-5 gg

Se normalizzazione:
considera ripresa
del trattamento
con monitoraggio troponina
a ogni ciclo



Bibliografia

1. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018 Sep;19(9):e447-e458.
2. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, Sullivan RJ, Damrongwatanasuk R, Chen CL, Gupta D, Kirchberger MC, Awadalla M, Hassan MZO, Moslehi JJ, Shah SP, Ganatra S, Thavendiranathan P, Lawrence DP, Groarke JD, Neilan TG. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Apr 24;71(16):1755-1764. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
3. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, Das S, Beckermann KE, Ha L, Rathmell WK, Ancell KK, Balko JM, Bowman C, Davis EJ, Chism DD, Horn L, Long GV, Carlino MS, Lebrun-Vignes B, Eroglu Z, Hassel JC, Menzies AM, Sosman JA, Sullivan RJ, Moslehi JJ, Johnson DB. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018 Dec 1;4(12):1721-1728. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.

8 Fluoropirimidine

La cardiotoxicità da 5-FU rappresenta la seconda forma più comune di cardiotoxicità dopo quella indotta da antracicline e sebbene rappresenti una nota entità, vi sono ancora molte controversie relative al meccanismo d'azione, alle diverse presentazioni cliniche e soprattutto sulla capacità di identificare i pazienti ad alto rischio.

Ad oggi le fluoropirimidine, vale a dire 5-fluorouracile (5-FU), capecitabina e trifluridina (in combinazione con tipiracile), costituiscono la pietra angolare di diversi regimi chemioterapici e il 5-FU è il terzo chemioterapico più impiegato nel trattamento dei tumori solidi, in particolare quelli a sede testa collo e quelli gastrointestinali.

Gli studi disponibili in letteratura hanno mostrato una estrema variabilità nell'incidenza della cardiotoxicità per una serie di motivazioni che comprendono l'adozione di differenti criteri di valutazione della tossicità, i diversi regimi di somministrazione impiegati e la tipologia degli studi clinici. Per quanto riguarda i criteri presi in considerazione sono stati considerati i sintomi, le variazioni elettrocardiografiche o ecocardiografiche, l'incremento dei marcatori cardiaci e gli eventi clinici come infarto o morte; inoltre sono stati previsti regimi con 5-FU in infusione continua, breve o protratta, somministrazione in bolo, trattamento orale con capecitabina, o ancora differenti regimi di associazione con altre chemioterapie. La terapia con trifluridina/tipiracile non sembra invece significativamente associata ad eventi cardiaci.

I fattori di rischio descritti in letteratura sono:

- età > 55 anni;
- malattia renale preesistente (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min);
- fattori di rischio cardiovascolari quali ipertensione, dislipidemia, fumo;
- storia di cardiopatia ischemica

Tuttavia, nella maggior parte dei casi la cardiotoxicità si manifesta in pazienti che non presentano malattie cardiovascolari preesistenti. L'incidenza di tossicità è correlata alla durata di somministrazione: 8,5% per regime FOLFOX (che utilizza 5-FU in bolo e in ic di 24 ore), verso 3% per i regimi con il solo bolo, mentre per la capecitabina è 3-9%. Una relazione tra la dose somministrata di 5-FU e cardiotoxicità non è stata dimostrata, né i pazienti che presentano cardiotoxicità hanno mostrato livelli circolanti plasmatici di 5-FU significativamente diversi da quelli dei pazienti senza tossicità.

Principi generali

1. I pazienti dovrebbero essere adeguatamente informati del rischio di eventi avversi associati all'impiego delle fluoropirimidine e va loro raccomandato di eseguire immediatamente un'elettrocardiogramma presso la struttura di riferimento alla comparsa di sintomi lievi quali dolore toracico, anche atipico, palpitazioni, dispnea. Questo è lo strumento più semplice e allo stesso tempo più efficace per prevenire le complicanze più pericolose
2. In caso di sintomi severi va loro consigliato di recarsi immediatamente in pronto soccorso

Valutazione pre trattamento

Prima di iniziare il trattamento con fluoropirimidine nei pazienti con storia di cardiopatia ischemica dovrebbe essere eseguita una valutazione funzionale con stress imaging nei pazienti con angina stabile, in quelli sottoposti a procedura di rivascularizzazione con PCI nei 2 anni precedenti o by pass aorto-coronarico nei 5 anni precedenti o infine nei pazienti sottoposti a procedure di rivascularizzazione incompleta. Se il test è negativo si inizia il trattamento mentre se è positivo si può adottare una duplice strategia: la prima ipotesi è quella di potenziare la terapia cardiologica e iniziare la chemioterapia a dose eventualmente ridotta (75-80%) durante il primo ciclo, oppure nei casi che destano maggiore preoccupazione cardiologica, decidere per una coronarografia con eventuale PCI, e successivo inizio della chemioterapia (dopo almeno 2 settimane). Nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare si può iniziare la chemioterapia raccomandando un'adeguata correzione dei fattori di rischio.

Valutazione in corso di trattamento

La disamina della letteratura indica che il periodo più critico ed in cui si verificano più eventi è l'inizio della terapia. Pertanto può essere presa in considerazione l'esecuzione di ECG quotidiano durante i primi giorni di infusione del 1° ciclo di 5-FU e nel 3°-4° giorno di assunzione della capecitabina. In caso di comparsa di dolore toracico accompagnato ad alterazioni ECG significative come sopra o sottoslivellamento del tratto ST il paziente va immediatamente ricoverato e sottoposto a coronarografia. Più frequentemente potrà osservarsi un quadro di coronarie esenti da stenosi. In caso invece di riscontro di una coronaropatia significativa si procede a procedura di rivascularizzazione PCI e impianto di stent, doppia antiaggregazione e statine. In entrambi i casi, trattandosi di tossicità indotta dal trattamento, si dovrà concordare con gli oncologi l'opportunità di un rechallenge che prevede dal punto di vista cardiologico la possibilità di una terapia di profilassi con vasodilatatori (nitrati, calcio antagonisti, ranolazina) con ideale monitoraggio dinamico dell'elettrocardiogramma delle 24/48h durante la ripresa del trattamento, mentre l'oncologo può optare per uno switch a terapia in bolo, o a una riduzione di dosaggio, o regimi di infusione brevi.

Se durante il trattamento compaiono invece sintomi o segni elettrocardiografici dubbi dovrebbe essere considerata l'esecuzione di un test da sforzo in corso di

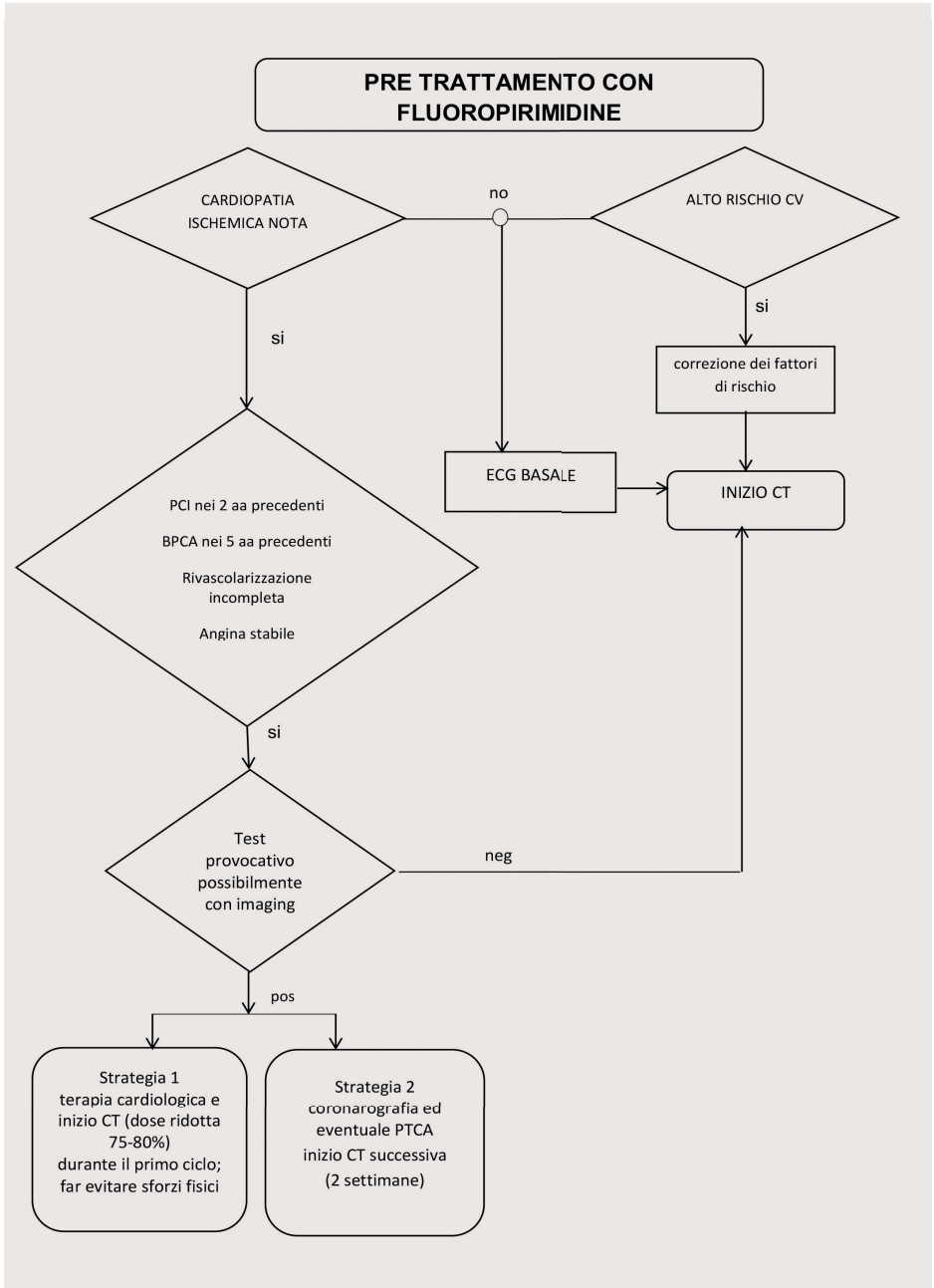
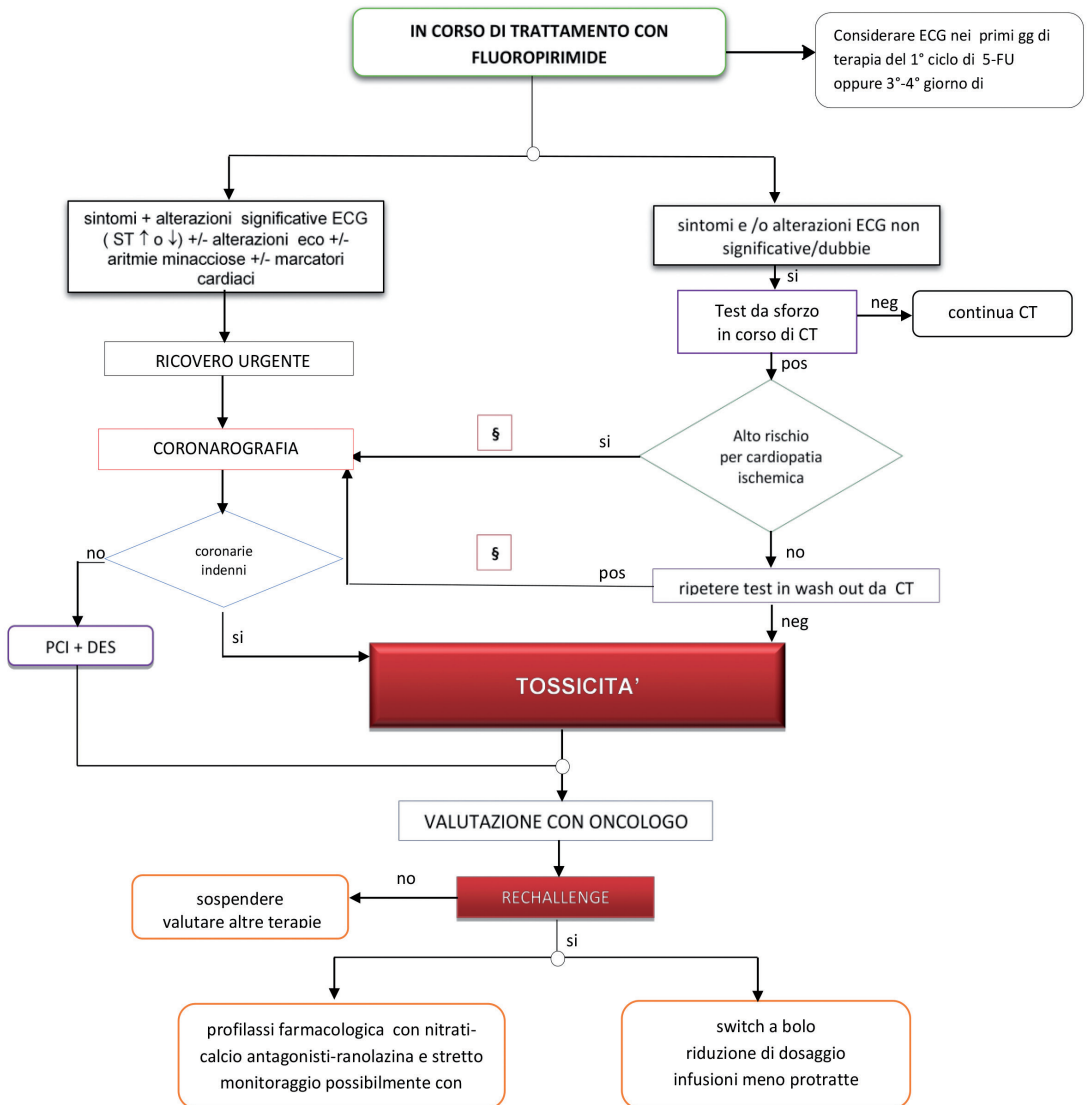


FIGURA 1. Algoritmo proposto per i pazienti candidati a trattamento con fluoropirimidine

FIGURA 2. Algoritmo suggerito per la gestione dei pazienti trattati con fluoropirimidine



§ In casi particolari può eseguire TCcoro, sapendo di dover fare la coronarografia in caso di esame positivo

CT. Se il test è negativo si può continuare il trattamento, mentre se positivo e il paziente ha un alto rischio per cardiopatia ischemica si procede a studio coronarografico oppure, in casi selezionati, a una coro-TC (che se positiva, segue percorso della coronarografia); se il paziente ha un basso rischio di cardiopatia ischemica si può ripetere il test in wash-out da CT e se diviene negativo sarà indice di una tossicità da farmaco mentre se ancora positivo andrà valutata l'esecuzione di una coro-TC o di una coronarografia.

In qualunque caso andrà valutato con oncologo l'eventuale rechallenge con l'adozione delle strategie precedentemente descritte.

Bibliografia

1. Layoun ME, Wickramasinghe CD, Peralta MV, Yang EH. Fluoropyrimidine-Induced Cardiotoxicity: Manifestations, Mechanisms, and Management. *Curr Oncol Rep.* 2016 Jun;18(6):35
2. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, Herrmann J, Lerman A, Grothey A. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol.* 2018 Jun 18;10:1758835918780140
3. Suparna C, Clasen, Bonnie Ky, Rupal O'Quinn, Bruce Giantonio, Ursina Teitelbaum, Joseph R. Carver. Fluoropyrimidine-induced cardiac toxicity: challenging the current paradigm. *J Gastrointest Oncol.* 2017 Dec; 8(6): 970-979. doi: 10.21037/jgo.2017.09.07
4. Tarantini L, Gulizia MM, Di Lenarda A, Maurea N, Abrignani MG, Bisceglia I, Bovelli D, De Gennaro L, Del Sindaco D, Macera F, Parrini I, Radini D, Russo G, Scardovi AB, Inno A. ANMCO/AICO/AIOM Consensus document: Clinical and management pathways in cardio-oncology. *G Ital Cardiol (Rome).* 2017 Jan;18(1):14-66.
5. Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, Lleshi A, Meneguzzo N, Viel E, Scalone S, Tartuferi L, Buonadonna A, Ejjiofor L, Schmoll HJ. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. *Ann Oncol.* 2014 May;25(5):1059-64.

9 Terapia antiaggregante e anticoagulante

9.1 Il tromboembolismo venoso

Il tromboembolismo venoso (TEV), che comprende trombosi venosa profonda ed embolia polmonare (EP), è una complicanza comune del cancro ed è associata a significativa morbilità e mortalità.¹ Numerosi fattori di rischio correlati al cancro contribuiscono allo sviluppo di TEV tra cui il tipo di cancro e il suo stadio, la chemioterapia, la chirurgia e fattori correlati al paziente come l'età avanzata e l'immobilizzazione. I pazienti affetti da cancro sono spesso sottoposti ad esami di imaging utili alla stadiazione del cancro per la valutazione della risposta terapeutica, il che aumenta la possibilità di diagnosticare in via incidentale un TEV.

Al momento, gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) quali l'edoxaban e il rivaroxaban, sono sicuramente un'alternativa all'eparina a basso peso molecolare (LMWH) per il trattamento del tromboembolismo venoso nei pazienti oncologici. Tuttavia, è necessario prendere in considerazione diversi fattori per la gestione dell'anticoagulazione in un paziente con trombosi associata a cancro: l'alto rischio di emorragia, le interazioni farmacologiche, la sede del cancro oltre che la preferenza del paziente.^{2,3} Le interazioni farmaco-farmaco sono fattori importanti da considerare poiché le terapie sistemiche correlate al cancro possono interferire con i DOAC.⁴ È noto che i farmaci oncologici e quelli non strettamente oncologici che si usano in concomitanza ad essi (ad esempio alcuni antimicotici, alcuni antibiotici ecc) che sono potenti inibitori o induttori della glicoproteina P e del citocromo p450 CYP3A4 influenzano la metabolizzazione dei DOAC e quindi potenzialmente ne alterano l'efficacia e/o i profili di sicurezza.⁵

Poiché la misura in cui questi agenti influenzano le concentrazioni plasmatiche dei DOAC è sconosciuta, è necessaria cautela e la LMWH potrebbe essere un agente anticoagulante preferito in caso di trattamento concomitante con uno di questi agenti. In caso di trattamento con edoxaban e concomitante inibitore della glicoproteina P, una dose ridotta di edoxaban (30 mg una volta al giorno) è indicata. La tabella 1 riassume le principali interazioni farmacocinetiche tra DOAC e farmaci antineoplastici.⁶

Le percentuali di sanguinamento maggiori e di eventi di sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante sembrano essere più elevate nei pazienti con trombosi associata a cancro che usano DOAC. Pertanto, la valutazione del rischio di sanguinamento è cruciale. Sfortunatamente, non è attualmente disponibile alcuno strumento per prevedere il rischio di episodi emorragici in questa specifica popolazione di pazienti. Tuttavia, è stato riportato nello studio Hokusai VTE

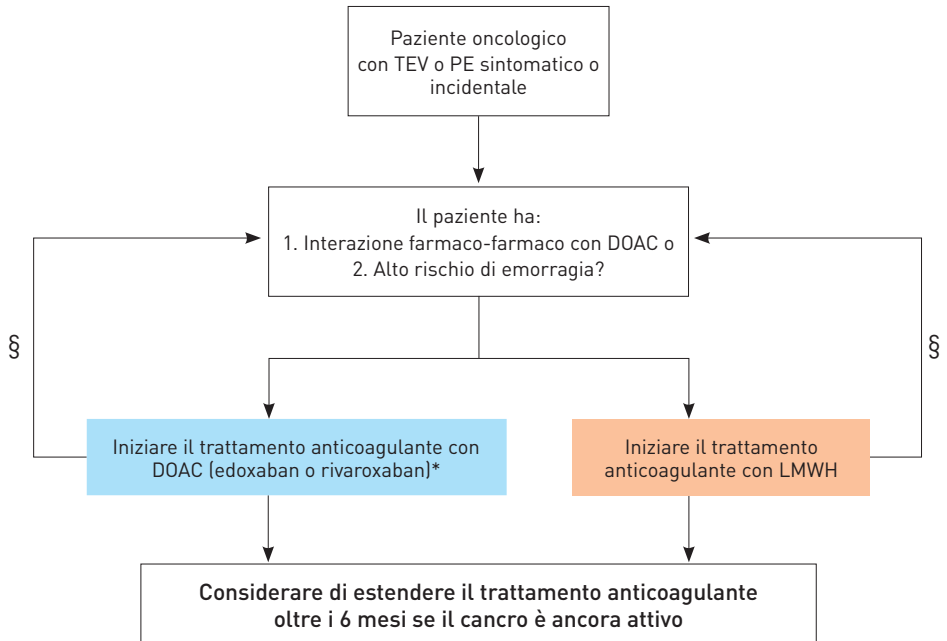
	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Trattamenti antineoplastici che potrebbero incrementare i livelli plasmatici degli anticoagulanti				
Lapatinib	AB	AB	(A)B	B
Tamoxifen	AB	AB	(A)B	B
Imatinib	A	A	(A)	
Nilotinib	A	A	(A)	
Dasatinib	A	A	(A)	
Erlotinib	A	A	(A)	
Sunitinib	A	A	(A)	
Sorafenib	AB	AB	(A)B	B
Bicalutamide	A	A	(A)	
Trattamenti antineoplastici che potrebbero ridurre i livelli plasmatici degli anticoagulanti				
Doxorubicin	D	D	D	D
Vinblastine	D	D	D	D
Enzalutamide	C	C	C	
Dexamethasone	CD	CD	(C)D	D

TABELLA 1. Le principali interazioni farmacocinetiche tra DOAC e farmaci antineoplastici
Modificato da Voigtlaender M, Langer F. *Vasa* 2018;47(2):77-89

A: inibitore di CYP3A4; B: inibitore della glicoproteina-P; C: induttore di CYP3A4;
D: induttore della glicoproteina-P

con l'edoxaban che specialmente i pazienti con carcinoma gastrointestinale (e in particolare del tratto gastrointestinale alto) presentano un rischio più elevato di complicanze emorragiche. Il meccanismo di base rimane poco chiaro, ma sono state proposte diverse ipotesi. È possibile che la presenza di alte concentrazioni nel tratto gastro-intestinale di DOAC porti a un rischio maggiore di complicanze emorragiche dovute a infiammazione/mucosite locale causata dalla chemioterapia o attraverso un effetto diretto sul sito tumorale o sul sito chirurgico dopo la resezione del tumore. Fino a quando non saremo in grado di stratificare i pazienti con carcinoma gastrointestinale in base al rischio sottostante di complicanze emorragiche, l'uso di DOAC dovrebbe essere attentamente considerato in questa popolazione di pazienti bilanciando le preferenze dei pazienti e il rischio di sanguinamento, considerando l'età, precedenti episodi emorragici, anemia, trombocitopenia e funzionalità renale. Anche l'uso di DOAC nei pazienti ad alto rischio di complicanze emorragiche uroteliali deve essere attentamente valutato, infatti, lo studio pilota SELECT-D ha riportato più episodi uroteliali di eventi di sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante in pazienti trattati con rivaroxaban. La recente dichiarazione orientativa della "Scientific and Standardization Committee on Haemostasis and Malignancy of the International Society on Thrombosis and Haemostasis" raccomanda un processo decisionale condiviso con il paziente e suggerisce l'uso di DOAC specifici (edoxaban o rivaroxaban) per i pazienti oncologici con diagnosi acuta di TEV, un basso rischio di sanguinamento e nes-

FIGURA 1. Algoritmo di trattamento suggerito per TEV sintomatica e accidentale o PE in pazienti oncologici.



* Edoxaban viene iniziato dopo una terapia con LMWH di almeno 5 giorni.

§ Valutare le interazioni farmaco-farmaco e il rischio di sanguinamento durante il follow-up e considerare di modificare di conseguenza il regime di trattamento anticoagulante

suna interazione farmaco-farmaco.⁷ Si è in attesa della prossima pubblicazione dei risultati dello studio CARAVAGGIO, che ha terminato il reclutamento, per quanto riguarda l'utilizzo anche dell'Apixaban in questa categoria di pazienti. La LMWH è consigliata a coloro che hanno un alto rischio di sanguinamento, compresi quelli con trombocitopenia (Figura 1).⁸ Sebbene gli antagonisti della Vitamina K (VKA) siano ancora ampiamente prescritti per la TEV associata al cancro, il loro uso dovrebbe essere scoraggiato per il trattamento acuto della trombosi associata al cancro, in particolare nei primi 3 mesi.⁹ L'uso di un VKA deve essere riservato ai pazienti per i quali LMWH / DOAC sono controindicati, o non disponibili, o in quei pazienti trattati da molto tempo e con una buona compliance con questo agente farmacologico.

A conclusioni simili giungono sia le ultime linee guida sull'embolia polmonare della Società Europea di Cardiologia¹⁰ sia l'ultimo aggiornamento delle linee guida ASCO sul tromboembolismo venoso.¹¹

Inoltre questo ultimo update delle linee guida ASCO apre alla prevenzione primaria del TEV, prevedendo per i pazienti ambulatoriali ad alto rischio di TEV la possibilità di utilizzo del rivaroxaban alla dose di 10 mg/die e dell'apixaban alla dose di 2.5 mg x 2/die.¹¹

Bibliografia

1. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-1723.
2. Noble S, Matzdorff A, Maraveyas A, Holm MV, Pisa G. Assessing patients' anticoagulation preferences for the treatment of cancer-associated thrombosis using conjoint methodology. *Haematologica*. 2015;100(11):1486-1492
3. Hutchinson A, Rees S, Young A, et al. Patient and carer experience of oral and injected anticoagulation for cancer-associated thrombosis: SELECT-D trial qualitative sub-study [abstract]. *Thromb Res*. 2018;164(suppl 1):S206-S207. Abstract PO-21
4. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist*. 2014;19(1):82-93.
5. Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, et al. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res*. 2018;135:60-79.
6. Voigtlaender M, Langer F. Management of cancer-associated venous thromboembolism – a case-based practical approach. *Vasa*. 2018 Feb;47(2):77-89. doi: 10.1024/0301-1526/a000684. Epub 2018 Jan 12.
7. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1891-1894.
8. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(6):1246-1249.
9. Khorana AA, Yannicelli D, McCrae KR, et al. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res*. 2016;145:51-53
10. Konstantinides SV et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) *European Heart Journal* 2019, 00, 1-61.
11. Key NJ et al : Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer :ASCO Clinical Practice Guidelines Update.JCO 37:2019 .

9.2 La fibrillazione atriale

Per quanto riguarda la gestione del paziente oncologico con fibrillazione atriale, rimandiamo alle trattazioni nelle edizioni AIOM precedenti (Cardioncologia 2017 e 2018). Sono invece state pubblicate recentemente ¹ le linee guida del Comitato scientifico e di standardizzazione (SSC) della Società internazionale su Trombosi ed emostasi (ISTH) che contengono nuove raccomandazioni per i pazienti oncologici con fibrillazione atriale non valvolare (NVAF) sottoposti a chemioterapia. Specificamente, si raccomandano regimi di anticoagulazione individualizzati dopo aver condiviso il processo decisionale con i pazienti, in base, ove possibile, al rischio di ictus, sanguinamento e richieste dei pazienti.

Nei pazienti oncologici in chemioterapia con NVAF di nuova diagnosi, ad eccezione dei pazienti con tumori gastrointestinali non operati o pazienti con patologie attive della mucosa gastrointestinale come ulcere duodenali, gastrite, esofagite o colite, viene suggerito l'uso di un DOAC rispetto a VKA o LMWH come terapia anticoagulante se non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti.

Nei pazienti oncologici con NVAF già sottoposti a un regime anticoagulante prima di iniziare la chemioterapia, è raccomandato di continuare lo stesso regime anticoagulante a meno che non vi siano interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti.

Nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia con interazioni con i VKA clinicamente rilevanti, viene suggerito di considerare un DOAC se non vi è nessuna interazione farmaco-farmaco aggiuntiva con lo stesso DOAC, o uno stretto monitoraggio del VKA (target INR tra 2 e 3).

Nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapici non in grado di tollerare

una via di somministrazione orale (ad esempio per nausea e vomito), si consiglia l'uso di anticoagulanti parenterali con dosaggio terapeutico di LMWH, con ripresa dell'anticoagulazione orale il più presto possibile.

In sostanza, quindi, si può concludere che i DOAC sono un'alternativa più pratica al warfarin, con efficacia clinica e sicurezza comparabili. L'insorgenza rapida dell'effetto (1-2 ore) e l'emivita più breve dei DOAC (6-12 ore) rispetto al warfarin (40 ore) offrono ulteriori vantaggi pratici rispetto ai VKA nei pazienti oncologici sottoposti a frequenti modifiche degli schemi terapeutici e procedure invasive. Nei pazienti con fibrillazione atriale e cancro, in analogia ai pazienti con TEV, bisogna considerare attentamente i seguenti fattori: il rischio emorragico in relazione alla sede del tumore, le interazioni farmaco-farmaco clinicamente rivelanti, la trombocitopenia ($<50 \times 10^9/L$), la funzionalità renale ed epatica, e le preferenze del paziente. La terapia anticoagulante deve essere rivalutata a stretti intervalli in quanto lo stato del cancro del paziente e il suo management possono modificarsi in poco tempo.

Bibliografia

1. Delluc A, Wang TF, Yap ES, Ay C, Schaefer J, Carrier M, Noble S. Anticoagulation of cancer patients with non-valvular atrial fibrillation receiving chemotherapy: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019 Aug;17(8):1247-1252. doi: 10.1111/jth.14478. Epub 2019 Jun 17.

9.3 Anticoagulanti e antiaggreganti nel paziente oncologico

Un altro importante aspetto che incide sul rischio emorragico è la situazione clinica in cui pazienti con cancro necessitano di terapie antiaggreganti complesse, in particolare con l'attuale trattamento interventistico della cardiopatia ischemica.

Vi sono numerose condizioni, nel paziente affetto da cancro, che rendono complesso il trattamento antiaggregante nel contesto di una angioplastica coronarica percutanea (PTCA). Ad esempio molti pazienti con cancro in fase attiva, che richiedono trattamento chemioterapico, sviluppano piastrinopenia o insufficienza renale aumentando il rischio di sanguinamento. Un aumentato rischio di sanguinamento è legato anche alla sede del tumore o delle metastasi (neoplasie gastrointestinali, cerebrali). Il paziente con cancro presenta una situazione di ipercoagulabilità ed è quindi esposto ad un maggior rischio trombotico, sia venoso che arterioso. Il paziente con cardiopatia ischemica e cancro può richiedere interventi operatori di chirurgia maggiore, legata alla patologia neoplastica, con il potenziale rischio di trombosi intrastent qualora la duplice antiaggregazione (DAPT) sia sospesa troppo precocemente.

Questa complessa situazione pone il cardiologo clinico e l'interventista di fronte alla necessità di un'attenta valutazione tra rischio emorragico e trombotico, con un impatto sulle opzioni legate allo stenting e alla durata e tipo di terapia antiaggregante.

L'associazione di DAPT a terapia anticoagulante (OAC) aumenta da 2 a tre volte il rischio emorragico nel paziente senza cancro, e quindi tale terapia è di estrema difficoltà in un paziente come quello oncologico che ha, di per sé, un rischio di sanguinamento aumentato di varie volte rispetto al paziente non oncologico.

Comunque la problematica della terapia antitrombotica ottimale in pazienti non affetti da cancro, in FA sottoposti a PTCA con impianto di stent è stata ampiamente trattata.¹ In sintesi si è progressivamente passati dalla triplice terapia OAC + DAPT alla duplice terapia OAC + clopidogrel. La duplice terapia con anticoagulanti ad azione diretta (DOACs): rivaroxaban², dabigatran³ o apixaban⁴ e clopidogrel è stata usata con successo in questi pazienti. La durata ottimale della duplice terapia in pazienti ad alto rischio di sanguinamento (nei quali come detto possiamo ragionevolmente includere i pazienti con cancro) è di 3 mesi nella cardiopatia ischemica stabile e di 6 mesi nell'infarto (STEMI e NSTEMI).⁵

A rimarcare la difficoltà nei pazienti con cancro è la definizione stessa di "paziente ad alto rischio di sanguinamento" utilizzato nelle linee guida ESC, ove questa definizione si fonda sull'uso del Precise DAPT score^{5,6}, in cui il rischio aggiuntivo dato dalla concomitante presenza del cancro non è compreso nei parametri usati per il calcolo dello score. Ed è proprio la mancanza di indici di rischio nei pazienti affetti da cancro uno dei problemi maggiori per un approccio scientifico alla terapia, in quanto nessuno dei principali indici di rischio attualmente usati contempla la diagnosi di cancro come parametro da valutare.

Un importante, anche se limitato, aiuto nella comprensione della problematica dei pazienti affetti da cancro sottoposti a PTCA è dato dalla recente pubblicazione dei dati ottenuti dall'esame di 6.571.034 pazienti sottoposti a PTCA nel periodo 2004 – 2014, tratti dal più grande data-base di degenze ospedaliere degli USA, di cui l'1,8% dei pazienti era affetto da cancro in fase attiva e 5,8% aveva sofferto di cancro^{7,8}. Nel gruppo dei pazienti con le quattro forme più comuni di cancro (prostata, mammella, colon e polmone) la mortalità intraospedaliera ed i sanguinamenti importanti sono stati maggiori nei pazienti in cui era stato usato uno stent non medicato rispetto al medicato. Il rischio emorragico aumenta significativamente qualora siano presenti metastasi, indipendentemente dal tipo di cancro, con un incremento di cinque volte per il cancro metastatizzato del colon.

Da quanto detto il problema complessivo del rischio di sanguinamento nella procedura di rivascolarizzazione percutanea coronarica nel paziente affetto da cancro non è stato ancora affrontato in maniera sistematica, ma l'aumentato rischio emorragico depone per una politica prudentiale nell'uso di antiaggreganti ed anticoagulanti, consigliando una durata minima della duplice terapia antiaggregante al fine di ridurre il rischio di sanguinamento.⁹ La decisione sulla modalità e tempistica di una procedura di PTCA in un paziente con cancro, che proprio per questo deve essere considerato ad alto rischio, deve essere attentamente ponderata dal cardiologo clinico, dal cardiologo interventista e dall'oncologo per valutare se procedere alla PTCA o attendere, ove possibile, il completamento della terapia oncologica al fine di consentire l'ottimale utilizzo della terapia antiaggregante ed anticoagulante e degli strumenti meccanici (rotablator, stent) di una moderna rivascolarizzazione percutanea.

Bibliografia

1. A. Rubboli, G Ricci Lucchi, S Vecchio. Terapia antitrombotica ottimale nei pazienti con fibrillazione atriale sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di stent la vera domanda oggi giorno è... G Ital Cardiol 20,396,2019
2. CM Gibson, R Mehran, C Bode et al: Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med. 378(7):1, 2016
3. CP Cannon, DL Bhatt, J Oldgren. Antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 377,1513,2017
4. RD Lopes, G Heizer, R Aronson. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 380 (16),1509, 2019
5. F-J Neuman, M Sousa, -Uva, A Ahlsson. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal 40,87 – 165, 2019
6. Valgimigli M, H Bueno, RA Byrne. 2017ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS . Eur Heart J 39,213, 2018
7. JE Potts, CA Iliescu, JC Lopez Mattei. Percutaneous coronary intervention in cancer patients: a report of the prevalence and outcomes in the United States. Eur Heart J 40, 1790, 2019
8. A Nohria and John D Groarke Editorial – Management of acute coronary syndromes in patients with cancer: room for improvement. Eur Heart J 40,1801, 2019
9. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Monoz D et al. 2016 Esc Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practise Guidelines. Eur Heart J 37:2768-2801,2016)

10 Lungoviventi

10.1 Premessa

Grazie alla diagnosi precoce ed alla introduzione, nella pratica clinica, di farmaci antineoplastici efficaci, registriamo un sempre maggior numero di persone che vivono a lungo dopo una pregressa diagnosi di cancro. In Italia al momento sono circa 3.400.000. Il numero sempre crescente, si calcola circa il 3% /anno, ha fatto emergere nuove necessità dei pazienti, sia di natura fisica che psicosociale.

Tra questi va evidenziato che tali pazienti presentano nell'arco della loro vita un maggiore¹ numero di fattori di rischio e di eventi cardiovascolari rispetto alla popolazione generale. Considerato che tali eventi possono pregiudicare il loro stato di salute non solo sotto il profilo qualitativo ma anche favorendo il manifestarsi di eventi fatali, risulta determinante la prevenzione e la loro diagnosi precoce.

In questo contesto, anche se non vi sono programmi di monitoraggio condivisi dalla comunità scientifica internazionale è opinione comune di avviare comunque un percorso di sorveglianza cardiologica anche per i pazienti oncologici lungoviventi.²

Tali percorsi gestionali sono stati ricavati, in buona parte, dai risultati di studi su popolazione di pazienti oncologici pediatrici lungoviventi.

Uno studio retrospettivo svedese sul rischio a lungo termine di malattia cardiovascolare in giovani con pregresso linfoma di Hodgkin ha mostrato un aumento del rischio, rispetto alla popolazione generale, di essere ospedalizzati per malattia cardiovascolare, rischio che si estende anche dopo più di 20 anni dalla diagnosi di linfoma.³⁻⁵

10.2 Requisiti per la sorveglianza

Requisiti di un programma di follow up per diagnosi e trattamento di cardiotoxicità tardiva:

- **Identificare:** in base all'anamnesi, coloro che sono stati sottoposti a terapia oncologica potenzialmente cardiотossica.
- **Informare:** i pazienti dovrebbero essere informati sui potenziali rischi anche a lungo termine delle loro terapie.
- **Educare:** i pazienti dovrebbero essere educati ad uno stile di vita sano ed alla correzione dei fattori di rischio CV.
- **Pianificare:** controlli cardiologici programmati secondo le attuali evidenze.

- **Collaborare:** importante è l'integrazione tra le varie figure professionali coinvolte – oncologo/ematologo, cardiologo, medico di medicina generale (MMG) – nel gestire i vari punti.
- **Sensibilizzare:** il MMG dovrebbe essere informato sulla necessità di inviare i pazienti ai controlli cardiologi suggeriti.

10.3 Complicanze tardive

Le più comuni complicanze cardiovascolari tardive da terapia oncologica sono:

- disfunzione ventricolare sinistra
- cardiopatia ischemica
- valvulopatie

Meno frequenti sono la pericardite cronica, le anomalie del sistema di conduzione.

A. Modalità di controllo

Disfunzione ventricolare sinistra

Qual è il miglior approccio al paziente oncologico lungovivente a rischio di disfunzione ventricolare sinistra?

I medici dovrebbero eseguire un'anamnesi accurata per identificare il tipo di trattamento oncologico a rischio di disfunzione ventricolare sinistra. Si tratta prevalentemente di pazienti trattati con antracicline oppure con radioterapia (RT) sul mediastino o mammella sinistra oppure la combinazione delle due. Sono inoltre a rischio i pazienti trattati con antracicline seguite da trastuzumab. Il rischio si potenzia in presenza di due o più fattori di rischio cardiovascolare (CV): fumo, ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia ed obesità presenti durante o dopo la terapia. Sono ulteriori indicatori di aumentato rischio: età ≥ 65 anni, esposizione ad alte dosi cumulative di antracicline (dose di doxorubicina ≥ 300 mg/m² o equivalente), CVD sottostante soggetta a rischio o associata a comorbidità compresa l'obesità e LVEF basale bassa (50-54%) al basale.⁶⁻⁸

I medici in base all'anamnesi ed alla presenza o assenza di segni e/o sintomi sospetti per disfunzione ventricolare sinistra dovrebbero programmare dei controlli cardiologici.

- I pazienti asintomatici sottoposti a terapia oncologica rientrano nello Stadio A dello scompenso cardiaco. Tra questi rientrano la maggior parte dei pazienti oncologici lungoviventi.

Non esistono linee guida che indichino la frequenza e la modalità del follow up a lungo termine di questi pazienti, ma solo raccomandazioni.

Le raccomandazioni della Società Americana di Oncologia (ASCO) e il Position Paper della Società Europea di Cardiologia (ESC)^{9,10} propongono di utilizzare l'ecocardiogramma come metodica di prima scelta per i controlli. Entrambe considerano la Risonanza Magnetica (RMN) cardiaca e la scintigrafia cardiaca di seconda scelta.

- I pazienti asintomatici ma con pregressa riduzione della funzione ventricolare sinistra in corso di chemioterapia rientrano nello stadio B dello scompenso cardiaco. Essi devono essere sottoposti a controlli e terapie secondo le linee guida per lo scompenso cardiaco per evitare-rallentare la progressione di malattia (ACE inibitori/sartani e beta bloccanti).
- I pazienti con segni o sintomi di scompenso cardiaco rientrano nello stadio C dello scompenso cardiaco. Essi devono essere sottoposti a controlli e terapie secondo le linee guida per lo scompenso cardiaco.

Per pazienti asintomatici le raccomandazioni dell'ASCO prevedono un controllo ecocardiografico dopo 6 mesi e dopo 12 mesi dal termine di terapie potenzialmente a rischio di sviluppare disfunzione ventricolare sinistra.

Dopo i 12 mesi se il paziente permane asintomatico e se non si è osservata una riduzione della funzione sistolica, non esistono raccomandazioni univoche che indichino la frequenza e la durata della sorveglianza.

I pazienti asintomatici ad un anno ma con più di due fattori di rischio CV restano comunque ad alto rischio; in questi pazienti è ragionevole pensare di continuare dei controlli clinici ed ecocardiografici ogni 2-5 anni, anche fino a 10 anni in base al profilo di rischio. Queste sono indicazioni generiche per i pazienti a rischio di disfunzione ventricolare sinistra. Per quanto riguarda nello specifico i pazienti trattati con antracicline può essere preso in considerazione l'algoritmo di monitoraggio suggerito nel capitolo 4 (Figura 1).

Non esistono studi clinici randomizzati che ci permettano di conoscere la reale incidenza di disfunzione ventricolare sinistra dopo aver terminato la chemioterapia o che ci indichino fino a quanti anni dal termine vadano protratti i controlli e neanche se la metodica ecocardiografica sia la più indicata.

L'ecocardiografia risulta comunque la metodica preferita perché facilmente disponibile, non invasiva e sicura. Essa ci permette di valutare non solo la funzione sistolica ventricolare sinistra ma anche la diastole, il pericardio, le valvole e i parametri emodinamici.

Sebbene la funzione sistolica misurata mediante metodica tridimensionale (3D) rappresenti la migliore metodica per la misurazione della FE essa risulta poco disponibile nei nostri laboratori. La frazione di eiezione misurata con metodica bidimensionale (Simpson Biplano) risulta la più utilizzata.

L'utilizzo della valutazione mediante global longitudinal strain (GLS) permetterebbe una valutazione più precoce rispetto al 2D di un calo della FE. Tuttavia fino a quando non verranno uniformati i programmi di calcolo dello strain tra le diverse case produttrici di ecocardiografi, si raccomanda di utilizzare sempre lo stesso tipo di apparecchio nei controlli di follow up.

Altri parametri ecocardiografici ci forniscono ulteriori informazioni. In particolare si possono utilizzare lo studio della funzione diastolica ventricolare sinistra mediante il rapporto E/A e E/E', ulteriori indici della contrattilità cardiaca in M-Mode come MAPSE e TAPSE.

L'utilizzo di biomarcatori come troponina, NT-proBNP e BNP anche se promettenti come precoci marker di disfunzione cardiaca al momento richiedono di essere validati da studi sul sottogruppo dei pazienti asintomatici.

Cardiopatía ischemica

La comparsa di cardiopatía ischemica è correlata alla radioterapia (RT) mediastinica ed il rischio aumenta se è stata associata terapia con antracicline.

La presentazione della cardiopatía ischemica è spesso atipica ed in molti casi silente.

La comparsa della malattia dopo radiazione è dose dipendente e la probabilità aumenta in presenza di altri fattori di rischio CV.

Nei pazienti con storia di irradiazione mediastinica anche se asintomatici è indicata una valutazione clinica e strumentale (ECG, test ergometrico, ecostress) dopo 5 anni dal trattamento e almeno dopo altri 5 anni.

Nei pazienti che sono stati sottoposti a RT mediastinica con o senza antracicline in età giovanile occorre iniziare i controlli dopo 15-20 anni dal trattamento e continuare per tutta la vita.

Nei pazienti sottoposti ad irradiazione del collo è indicato un controllo doppler arterioso dei tronchi sovraaortici.

Valvulopatía

Nei pazienti con storia di radioterapia mediastinica le società di ecocardiografia europea ed americana (EACVI/ASE) raccomandano negli asintomatici una valutazione ecocardiografica di screening dopo 10 anni dall'irradiazione e poi esami ripetuti ogni 5 anni.¹¹

B. Azione su corretti stili di vita

Una alimentazione non corretta e l'inattività fisica sono riconosciuti come fattori di rischio nella patogenesi del cancro e delle malattie cardiovascolari.¹²

Una dieta sana per il cuore contiene frutta e verdura, cereali, pesce, deve essere a basso contenuto di grassi e di bevande zuccherate. È risaputo da molto tempo che una dieta sana e un'attività fisica regolare, ed evitare il fumo, riducono la ricorrenza della cardiopatía ischemica e potrebbero migliorare la sopravvivenza in soggetti con CAD o ad alto rischio. Una dieta ricca di acidi grassi saturi è pericolosa anche nei pazienti con insufficienza cardiaca. La dieta mediterranea è associata a una significativa riduzione della mortalità complessiva (9%), mortalità da malattie cardiovascolari (CVD) (9%), oltre che a incidenza o mortalità da cancro (6%).¹³⁻¹⁸

Nel 2016 Jones *et al.*¹⁹ hanno pubblicato uno studio prospettico sull'esercizio fisico ed il rischio cardiovascolare (CVD) in 2.973 donne (età media 57 aa) partecipanti a due studi di coorte (LACE study e Pathways study), che avevano completato il trattamento adiuvante per un tumore mammario.

Fare esercizio fisico di intensità ≥ 9 MET-h/sett. è associato con una riduzione del 23% del rischio di eventi cardiovascolari ($P < .001$) con effetto indipendente dall'età, dai fattori di rischio della CVD, dallo stato menopausale o dal trattamento antitumorale. Bisogna ricordare che si tratta, comunque, di uno studio osservazionale che utilizza un unico strumento di rilevazione dell'attività fisica nel post-diagnosi.

Le più recenti raccomandazioni della Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) suggeriscono per il paziente adulto almeno 150-300 min. di attività fisica

di intensità moderata (*spazzare, curare il giardino, camminare a 5-6 Km/h, ballare, nuoto ricreativo, pallavolo non agonistico*) o da 75 a 150 min. di intensità vigorosa (*jogging, sci di fondo, tennis, nuoto agonistico, calcio*) ogni settimana^{20,21}.

Fumo, obesità, diabete, ipertensione, colesterolo alto sono ulteriori fattori di rischio importanti per lo sviluppo di aterosclerosi e malattia coronarica (CAD) e per questo vanno contrastati.

Bibliografia

1. Tralongo P, Pescarenico MG, Surbone A, Bordonaro S, Berretta M, Di Mari A, Physical needs of Longterm cancer patients. *Anticancer Res.* 2017 Sep; 37(9): 4773-4746.
2. Tralongo P, Bordonaro S, Tralongo AC, Berretta M, Cardiotoxicity in Long-Term Survivors. *Manual of Cardiology*, Springer, Lestuzzi C, Oliva S, Ferrau F, Editors. 2017;291 ð 308.
3. Bryant J, Picot J, Levitt G, et al. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2007 ; 11 (27): iii, ix - x, 1 - 84.
4. Andersson A, Naslund U, Tavelin B, Enblad G, Gustavsson A, Malmer B. Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors — retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention. *Int J Cancer.* 2009 ; 124 (8): 1914 - 1917.
5. Steinerz 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 Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics* 1992;89:942-949
6. Smith LA, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010;10:337.
7. Guenancia C, et al. Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:3157-3165.
8. Von Hoff DD, et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med* 1977;62:200-208
9. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* August 26,2016 9-42.
10. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, Dent 1, 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 ClinOncol.* 2017 Mar 10;35(8):893-911
11. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, Cosyns B, Coucke P, Dulgheru R, Edvardsen T, Gaemperli O, Galderisi M, Griffin B, Heidenreich PA, Nieman K, Plana JC, Port SC, Scherrer-Crosbie M, Schwartz RG, Sebag IA, Voigt JU, Wann S, Yang PC, European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:721-740
12. Tralongo P, Lestuzzi C, Furlanello F, Cancer, Heart Diseases and Common Risk Factors: Smoke. *Manual of Cardio-oncology*, Springer, Lestuzzi C, Oliva S, Ferrau F, Editors. 2017;29 ð 53.
13. Shay C, Stamler J, Dyer A, et al. Nutrient and food intakes of middle-aged adults at low risk of cardiovascular disease: The international study of macro-/micronutrients and blood pressure (INTERMAP). *Eur J Nutr.* 2011;1-10.
14. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation.* 2010;121:750-8.
15. Ford ES, Bergmann MM, Boeing H, et al. Healthy lifestyle behaviors and all-cause mortality among adults in the United States. *Prev Med.* 2012;55:23-7.
16. Kwagyan J, Retta TM, Ketete M, et al. Obesity and Cardiovascular Diseases in a High-Risk Population: Evidence-Based Approach to CHD Risk Reduction. *Ethn Dis.* 2015;25:208-13.
17. Colin-Ramirez E, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, et al. Dietary fatty acids intake and mortality in patients with heart failure. *Nutrition.* 2014;30:1366-71
18. Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. Adherence to Mediter-

- anean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1344.Review.
19. Jones LW, Habel LA, Weltzien E, Castillo A, Gupta D, Kroenke CH, Kwan ML, Quesenberry CP Jr, Scott J, Sternfeld B, Yu A, Kushi LH, Caan BJ: Exercise and Risk of Cardiovascular Events in Women With Nonmetastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2743-2749. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.6603
 20. International Agency for Research on Cancer: World Cancer Report 2014
 21. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, George SM, Olson RD: The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018 Nov 20;320(19):2020-2028. doi: 10.1001/jama.2018.14854

CARDIO-ONCOLOGIA

2019



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Via Nöe, 23
20133 Milano
tel. +39 02 70630279
aiom.segretario@aiom.it
www.aiom.it

