



SOCIETÀ ITALIANA DI CARDIOLOGIA



# CARDIO-ONCOLOGIA

*Giuseppe Mercurio*

*Pasquale Perrone Filardi*

Pier Giuseppe Agostoni  
Pietro Ameri  
Francesco Barillà  
Christian Cadeddu Dessalvi  
Paolo Calabrò  
Marco Matteo Ciccone  
Antonio Curcio  
Martino Deidda  
Daniela Di Lisi  
Ciro Indolfi

Rosalinda Madonna  
Anna Vittoria Mattioli  
Nicola Maurea  
Valentina Mercurio  
Giuseppe Mercurio  
Ines Monte  
Saverio Muscoli  
Savina Nodari  
Giuseppina Novo

Stefania Paolillo  
Pasquale Perrone Filardi  
Italo Porto  
Ciro Santoro  
Gianfanco Sinagra  
Carmen A.M. Spaccarotella  
Paolo Spallarossa  
Carlo Gabriele Tocchetti  
Carmine Dario Vizza  
Concetta Zito



# CARDIO-ONCOLOGIA

---

*Coordinamento scientifico ed editoriale*

*Christian Cadeddu Dessalvi*

*Giuseppe Mercurio*

*Stefania Paolillo*

*Elaborazione grafica*

*Martino Deidda*

*Daniela Di Lisi*

*Denise Cristiana Faro*

*Cristina Madaudo*

---



## AUTORI

### *Pier Giuseppe Agostoni*

Centro Cardiologico Monzino IRCCS,  
Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Sezione  
Cardiovascolare, Università degli Studi, Milano

### *Pietro Ameri*

IRCCS Ospedale Policlinico San Martino,  
Dipartimento di Medicina Interna,  
Università degli Studi, Genova

### *Raffaele Arianna*

Struttura Complessa di Cardiologia,  
Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale Napoli

### *Francesco Barillà*

Dipartimento Medicina dei Sistemi,  
Università Tor vergata Roma

### *Christian Cadeddu Dessalvi*

Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica,  
Università degli Studi, Cagliari

### *Paolo Calabrò*

Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi della Campania Luigi  
Vanvitelli, Divisione di Cardiologia AORN  
Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

### *Pierangelo Calvelli*

UOC di Cardiologia-UTIC, Dipartimento di Farmacia,  
Scienze della Salute e della Nutrizione,  
Università della Calabria, Rende

### *Massimiliano Camilli*

Dipartimento di Scienza Cardiovascolari e Polmonari,  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

### *Domenico Simone Castiello*

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate,  
Università degli Studi Federico II, Napoli

### *Maddalena Conte*

UOC Geriatria e Fibrosi Cistica dell'Adulto,  
Università degli Studi Federico II, Napoli

### ***Andrea Di Cataldo***

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,  
Università degli Studi, Catania

### ***Marco Matteo Ciccone***

Cardiologia, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina,  
Università degli Studi, Bari

### ***Antonio Curcio***

UOC di Cardiologia-UTIC, Dipartimento di Farmacia,  
Scienze della Salute e della Nutrizione,  
Università della Calabria, Rende

### ***Alessandra Cuomo***

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia,  
Università degli Studi Federico II, Napoli

### ***Martino Deidda***

Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica,  
Università degli Studi, Cagliari

### ***Mariele Dessì***

UOC Oncologia Medica, AOU Cagliari

### ***Daniela Di Lisi***

U.O.C Cardiologia,  
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico P. Giaccone, Palermo.

### ***Denise Cristiana Faro***

Dipartimento Chirurgia Generale e Specialità Medico Chirurgiche,  
Università degli Studi, Catania

### ***Ilaria Giacobbe***

Struttura Complessa di Cardiologia Istituto Nazionale Tumori  
IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli

### ***Stefano Grosdani***

Centro cardiologico Monzino IRCCS

### ***Federica Ilardi***

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate,  
Università degli Studi Federico II, Napoli

### ***Ciro Indolfi***

Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Farmacia,  
Scienze della Salute e della Nutrizione,  
Università della Calabria, Rende

### ***Andrea Lalario***

Dipartimento Cardio-toraco-vascolare,  
ASUGI e Università di Trieste

### ***Priscilla Lamendola***

Dipartimento di Medicina Cardiovascolare,  
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

### ***Valentina Losi***

Dipartimento di Chirurgia Generale  
e Specialità Medico-Chirurgiche, Università degli Studi, Catania

### ***Francesca Macaione***

Dipartimento di Promozione della Salute,  
Materno Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza,  
Università degli Studi, Palermo

### ***Anna Vittoria Mattioli***

Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita,  
Università di Bologna-Alma Mater Studiorum

### ***Roberta Manganaro***

Dipartimento di Emergenze Tempo Dipendenti  
U.O.C. Cardiologia con UTIC. AOU G. Martino, Messina

### ***Nicola Maurea***

Struttura Complessa di Cardiologia, Istituto Nazionale Tumori  
IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli

### ***Cristina Madaudo***

Dipartimento di Promozione della Salute, Materno Infantile,  
di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza,  
Università degli Studi, Palermo

### ***Rosalinda Madonna***

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica,  
Molecolare e dell'Area Clinica,  
Università degli Studi, Pisa

### ***Giulia Elena Mandoli***

Dipartimento di Biotecnologie Mediche,  
Divisione di Cardiologia, Università degli Studi, Siena.

### ***Roberta Manganaro***

Dipartimento di Emergenze Tempo Dipendenti  
U.O.C. Cardiologia con UTIC. AOU G. Martino,  
Messina

### ***Valentina Mercurio***

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,  
Università degli Studi Federico II, Napoli

### ***Giuseppe Mercurio***

Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica,  
Università degli Studi, Cagliari

### ***Ines Monte***

Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialità  
Medico Chirurgiche, Università degli Studi, Catania

### ***Saverio Muscoli***

U.O.C. di Cardiologia, Policlinico Roma Tor Vergata

### ***Stefania Napolitano***

Dipartimento di Medicina di Precisione,  
Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

### ***Ermanno Nardi***

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate,  
Università degli Studi Federico II, Napoli

### ***Savina Nodari***

Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche,  
Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica,  
Università degli Studi di Brescia e ASST 'Spedali Civili', Brescia

### ***Giuseppina Novo***

Dipartimento di Promozione della Salute,  
Materno Infantile,  
di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza,  
Università degli Studi, Palermo.

### ***Andrea Paccone***

Istituto Nazionale Tumori  
IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli

### ***Stefania Paolillo***

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate,  
Università degli Studi Federico II, Napoli

### ***Valentina Parisi***

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,  
Università degli Studi Federico II, Napoli

### ***Pasquale Perrone Filardi***

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate,  
Università degli Studi Federico II, Napoli

### ***Alberto Polimeni***

Dipartimento di Farmacia, Scienze della Salute e della Nutrizione,  
Università della Calabria, Rende

### ***Italo Porto***

IRCCS Ospedale Policlinico San Martino,  
Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Genova

### ***Vincenzo Quagliariello***

Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli

### ***Letizia Rosa Romano***

UOC di Cardiologia-UTIC, Dipartimento di Farmacia,  
Scienze della Salute e della Nutrizione,  
Università della Calabria, Rende

### ***Alessia Romeo***

Cardiologia, Ospedale Santo Spirito Roma

### ***Maddalena Rossi***

Dipartimento Cardio-toraco-vascolare,  
ASUGI e Università degli Studi, Trieste

### ***Elisabetta Salvioni***

Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano

### ***Ciro Santoro***

Dipartimento of Scienze Biomediche Avanzate, Università degli  
Studi Federico II, Napoli

### ***Antonio Maria Sammartino***

Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche,  
Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica,  
Università degli Studi di Brescia e ASST 'Spedali Civili', Brescia

### ***Martina Setti***

Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Medicina,  
Università degli Studi, Verona

### ***Gianfranco Sinagra***

Dipartimento Cardio-toraco-vascolare,  
ASUGI e Università degli Studi, Trieste

***Carmen A. M. Spaccarotella***

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate,  
Università degli Studi Federico II, Napoli

***Paolo Spallarossa***

IRCCS Ospedale Policlinico San Martino,  
Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Genova

***Carlo Gabriele Tocchetti***

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,  
Università degli Studi Federico II, Napoli

***Giancarlo Trimarchi***

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,  
Università degli Studi, Messina

***Gilda Varricchi***

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,  
Università degli Studi Federico II, Napoli

***Carmine Dario Vizza***

Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche Anestesiologiche  
e Cardiovascolari, Sapienza - Università degli Studi, Roma

***Pina Ziranu***

UOC Oncologia Medica, AOU Cagliari

***Concetta Zito***

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Cardiologia, Università degli Studi, Messina

# INDICE

## CAPITOLO 1

- 1. Preambolo** pag 17

## CAPITOLO 2

- 2. Definizione e principi generali della cardio-oncologia** pag 19

## CAPITOLO 3

- 3. Biologia del cancro e principali trattamenti oncologici** pag 23
- 3.1. La biologia del cancro
  - 3.2. I principali trattamenti oncologici

## CAPITOLO 4

- 4. CTS delle terapie oncologiche** pag 43
- 4.1. Introduzione
  - 4.2. CTS dei principali trattamenti oncologici

## CAPITOLO 5

- 5. Stratificazione del rischio CV prima di iniziare la terapia oncologica** pag 75
- 5.1. Premessa
  - 5.2. Profilo di rischio individuale di base in cardio-oncologia
  - 5.3. Stratificazione del rischio in base alle comorbidità e all'età.  
Le scale geriatriche
  - 5.4. Stratificazione del rischio di CTS correlata alla terapia del cancro

## CAPITOLO 6

- 6. Ottimizzazione della terapia CV prima di iniziare il trattamento oncologico** pag 89
- 6.1. Valutazione del paziente in previsione di una terapia oncologica
  - 6.2. Ottimizzazione della gestione dei FRCV: dislipidemia ed ipertensione arteriosa
  - 6.3. Anticipare la CTS di singoli farmaci ed evitare le interazioni tra farmaci
  - 6.4. Istituire una prevenzione primaria della CTS

## CAPITOLO 7

### **7. Strumenti diagnostici per la valutazione cardio-oncologica** pag 109

- 7.1. ECG, storia clinica ed esame obiettivo
- 7.2. Ecocardiografia
- 7.3. Biomarcatori sierici
- 7.4. Imaging vascolare. Ecocolor-Doppler, ABI, AS
- 7.5. Test provocativi
- 7.6. Imaging coronarico
- 7.7. RMC

## CAPITOLO 8

### **8. Monitoraggio clinico e strumentale in corso di trattamento antitumorale** pag 141

- 8.1. Introduzione
- 8.2. Tabelle del rischio

## CAPITOLO 9

### **9. Gestione delle forme acute e subacute di TC-TC** pag 151

- 9.1. Disfunzione miocardica indotta dalla CHT e dalla RT
- 9.2. Danno coronarico indotto dalla CHT e dalla RT
- 9.3. Aritmie cardiache
- 9.4. Ipertensione arteriosa
- 9.5. IAP
- 9.6. Pericarditi
- 9.7. Miocarditi
- 9.8. AP ed ictus

## CAPITOLO 10

### **10. Prevenzione e terapia del TE nel paziente oncologico (TVP-EP, FA). Le complicanze emorragiche** pag 181

- 10.1. Prevenzione e terapia del TEV
- 10.2. FA

## CAPITOLO 11

### **11. Gestione delle principali problematiche cardiologiche nel paziente con cancro** pag 199

- 11.1. Sindromi coronariche

- 11.2. DVS, IC
- 11.3. Cardiopatie valvolari
- 11.4. Aritmie
- 11.5. TEP
- 11.6. AOP ed ictus cerebrale
- 11.7. Amiloidosi cardiaca

## CAPITOLO 12

### **12. Popolazioni speciali** pag 223

- 12.1. Pazienti con cancro in età giovanile
- 12.2. Monitoraggio della CTS a lungo termine
- 12.3. Riabilitazione del paziente con CTS da terapia antitumorale in età giovanile
- 12.4. La cardio-oncologia nella donna

## CAPITOLO 13

### **13. Tumori cardiaci e versamento pericardico** pag 241

- 13.1. I tumori cardiaci
- 13.2. Versamento pericardico

## CAPITOLO 14

### **14. Il servizio di cardio-oncologia: dalla formazione del cardio-oncologo alla rete** pag 253

## CAPITOLO 15

### **15. Come fare una relazione cardio-oncologica** pag 257

- 15.1. Introduzione
- 15.2. La relazione cardio-oncologica deve esprimere un parere
- 15.3. Occorre esprimere un parere informato
- 15.4. Occorre esprimere un parere su uno specifico quesito
- 15.5. Occorre esprimere un parere avvalendosi della collaborazione dell'oncologo
- 15.6. Occorre esprimere un parere esperto
- 15.7. Come strutturare le conclusioni di una relazione cardio-oncologica



## ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI

2D	Bidimensionale	CTCA	Angio-tomografia computerizzata coronarica
3D	Tridimensionale	cTn	Troponina cardiaca
5-FU	5-fluorouracile	CTS	Tossicità cardiovascolare
ABI	Indice pressorio caviglia-braccio	CV	Cardiovascolare
ACEi	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina	CVE	Cardioversione elettrica
AI	Inibitori dell'aromatasi	CYP450 3A4	Isoenzima della famiglia del citocromo P450
AL-CA	Amiloidosi cardiaca da catene leggere di amiloide	DAPT	Doppia terapia antiaggregante piastrinica
ALKi	Inibitori della chinasi del linfoma anaplastico	DC-TC	Disfunzione cardiaca correlata alla terapia del cancro
ANT	Antracicline	DDR1	Recettore del dominio della discoidina 1
AOP	Arteriopatia obliterante periferica	DMT2	Diabete mellito di tipo 2
ARB	Antagonisti del recettore per l'angiotensina	DOAC	Anticoagulanti orali diretti
ARNI	Inibitori del recettore dell'angiotensina-neprilisina	DVD	Disfunzione ventricolare destra
AS	Rigidità arteriosa (arterial stiffness)	DVS	Disfunzione ventricolare sinistra
ASA	Acido acetilsalicilico	EACVI	Società Europea di Imaging CV
ASCVD	MCV aterosclerotica	ECV	volume extracellulare
ASE	Società Americana di Ecocardiografia	EGE	Early Gadolinium enhancement
AVK	Antagonisti della vitamina K	EGFRi	Inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico
BAV	Blocco A-V	EP	Embolia polmonare
BCR-ABL	Regione di raggruppamento dei punti di rottura (BCR)-locus dell'oncogene Abelson (ABL)	ER	Recettore per gli estrogeni
BNP	Peptide natriuretico di tipo B	ESC	Società Europea di Cardiologia
BTKI	Inibitori della tirosin-chinasi di Bruton	ETE	Ecocardiogramma trans-esofageo
CABG	Bypass aorto-coronarico	ETT	Ecocardiogramma trans-toracico
CAD	Malattia coronarica	FA	Fibrillazione atriale
CAR-T	Linfociti T modificati con recettore anti-antigeni tumorali (chimeric antigen receptor T cell)	FEVS	Frazione di eiezione del ventricolo sinistro
CDK4/CDK6	Chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6	FV	Fibrillazione ventricolare
CGR	Coronarografia	GFR	Velocità di filtrazione glomerulare
CHT	Chemioterapia	GLS	Strain longitudinale globale
CML	Cellule muscolari lisce	Gy	Gray
CMP	Cardiomiopatia	HbA1c	Emoglobina glicata
CPET	Test da sforzo cardiopolmonare	HER2	Recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano
CRS	Sindrome da rilascio di citochine	HFA	Heart failure Association
CRT	Terapia di risincronizzazione cardiaca	HFpEF	SC con FE preservata
CSET	Trapianto di cellule staminali ematopoietiche	hs-cTn	Troponina cardiaca ad alta sensibilità
		IAP	Ipertensione arteriosa polmonare
		IAPTC	Ipertensione arteriosa polmonare tromboembolica cronica

IC	Insufficienza cardiaca	ROS	Radicali liberi dell'ossigeno
ICD	Defibrillatore impiantabile	RT	Radioterapia
ICI	Inibitori del checkpoint immunitario	RTK	Recettore tirosin chinasi
IC-OS	Società Internazionale di Cardio-Oncologia	SAVR	Impianto di valvola aortica con tecnica chirurgica
IDL	Lipoproteine a densità intermedia	SC	Scompenso cardiaco
IMA	Infarto miocardico acuto	SCA	Sindrome coronarica acuta
INR	International Normalized Ratio	SCC	Sindrome coronarica cronica
IrAE	Eventi avversi immuno-correlati	SCORE2	Systematic COronary Risk Evaluation 2
IVUS	Ecografia intravascolare	SCORE2-OP	SCORE2-Older Persons
LDL-C	Lipoproteina a bassa densità	SGLT2	Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2
LLGG	Linee Guida	SIC	Società Italiana di Cardiologia
LMC	Leucemia mieloide cronica	SMet	Sindrome metabolica
LMWH	Eparina a basso peso molecolare	STEMI	IMA con soprasslivellamento persistente del segmento ST
LVAD	Dispositivi di assistenza VS	STT	Sindrome di Takosubo
MACE	Eventi CV avversi maggiori	TAO	Terapia anticoagulante orale
MCI	Morte cardiaca improvvisa	TAVI	Impianto valvolare aortico transcateretere
MCV	Malattie cardiovascolari	TC	Tomografia computerizzata
MEKi	Inibitori delle chinasi attivate da mitogeni, regolate da segnali extracellulari	TCc	TC coronarica
MHD	Dose media di radiazioni dirette al cuore	TC-TC	Tossicità CV correlata alla terapia del cancro
MRA	Antagonista del recettore dei mineralcorticoidi	TE	Tromboembolismo / tromboembolico
NO	Ossido nitrico	TEA	Tromboembolismo arterioso
NSTEMI	IMA senza soprasslivellamento persistente del segmento ST	TEER	Riparazione transcateretere da bordo a bordo
NT-proBNP	Frammento ammino-terminale del peptide natriuretico di tipo B	TEP	Tromboembolia polmonare
OCT	Tomografia a coerenza ottica	TEV	Tromboembolismo venoso
PAS	Pressione arteriosa sistolica	TIL	Linfociti infiltranti il tumore
PCI	Intervento di angioplastica coronarica	TKI	Inibitori della TK
PDGF	Fattore di crescita derivato dalle piastrine	TopII $\beta$	Topoisomerasi II $\beta$
PET	Tomografia ad emissione di positroni	TSA	Tronchi sopraortici
PI	Inibitori del proteasoma	TTR	Tempo trascorso in un range terapeutico
PLT	Piastrine	TV	Tachicardia ventricolare
PN	Peptidi natriuretici	TVP	Trombosi venosa profonda
PWV	Velocità dell'onda sfigmica arteriosa	UFH	Eparina non frazionata
QTc	Intervallo QT corretto	VEGF <sub>i</sub>	Inibitore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare
RAAS	Sistema renina-angiotensina-aldosterone	VKA	Inibitori della vitamina K
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma	VLDL	Lipoproteine a densità molto bassa
RCT	Studio randomizzato controllato	VMD	Valutazione geriatrica multidimensionale
RFF	Riserva frazionale di flusso		
RM	Risposta molecolare		
RMC	Risonanza magnetica cardiaca		
RMC-FT	RMC feature tracking		

# 1. Preambolo

C1

*Giuseppe Mercurio, Pasquale Perrone Filardi*

Le MCV ed il cancro rappresentano i due principali problemi di sanità pubblica, con un vastissimo impatto sociale ed economico. A partire dagli anni '90, abbiamo assistito ad un progressivo calo della mortalità correlata al cancro, con il conseguente aumento - e la complessa gestione - dei soggetti sopravvissuti. D'altra parte, alla vasta disponibilità di farmaci e presidi oncologici che hanno consentito questo successo terapeutico corrispondono rilevanti effetti di TC-TC. All'effetto collaterale più temuto, la DVS che può portare all'IC, si affiancano altre complicanze, possibilmente altrettanto gravi, come gli eventi ischemici acuti, l'EP, le aritmie e le miocarditi.

La gestione efficace della TC-TC, dunque, ha una grande valenza sugli esiti di morbilità e mortalità a medio e lungo termine, richiedendo l'attenzione e la competenza di operatori sanitari esperti e dedicati. Negli anni recenti, l'intersezione tra le due patologie, CV ed onco-ematologica, ha prodotto un interesse così ampio e condiviso da generare una nuova branca clinica e sperimentale, la cardio-oncologia. L'attenzione della disciplina si è estesa alle problematiche correlate al tumore medesimo, quali, ad esempio, il TEV, frequente nei pazienti con cancro, ma difficile da gestire per i limiti connessi con la terapia anticoagulante.

Questo testo, di iniziativa della Società Italiana di Cardiologia (SIC), riassume le opinioni degli esperti del Gruppo di Studio di Cardio-oncologia della SIC e di altri cultori della disciplina appartenenti alla Società. L'opera intende incoraggiare specialisti e operatori sanitari ad implementare i suggerimenti di strategia preventiva e diagnostico-terapeutica nel loro processo decisionale per migliorare i risultati clinici, senza pretendere di surrogare il rapporto del paziente con il proprio medico, cui spettano le determinazioni finali.

Con l'intento di creare uno strumento pratico di avviamento alla nuova disciplina, gli autori hanno sviluppato alcuni aspetti considerati rilevanti per il tirocinio del cardiologo e la formazione del cardio-oncologo, che apparivano meno approfonditi o trascurati in altre pubblicazioni sull'argomento, quali la biologia del cancro, la prevenzione primaria della TC-TC, l'ottimizzazione della terapia CV prima dell'inizio del trattamento oncologico, nonché la gestione dei pazienti con MCV acute o instabili che si ammalano di cancro. Un concetto chiave ha informato tutta l'opera: la TC-TC causa un eccesso di mortalità, CV ed oncologica, anche perché limita la possibilità dei pazienti di completare trattamenti efficaci.

Pertanto, la comunicazione cardio-oncologica, prevenendo/limitando la TC-TC lungo tutto il periodo di cura, riduce al minimo le interruzioni non necessarie della terapia antitumorale.

Una speciale attenzione è stata riservata al paziente nel primo anno dopo il completamento di terapie particolarmente aggressive, nel quale la valutazione di fine trattamento mira a rivelare una TC-TC persistente o tardiva e a pianificare il follow up nel lungo periodo.

Gli autori esprimono un parere anche sull'organizzazione ospedaliera e territoriale della cardio-oncologia, in presenza di un attuale basso numero di servizi dedicati, con la maggior parte dei pazienti esaminata in cliniche di cardiologia generale, in Italia come in altri Paesi. Vengono discussi i criteri per l'organizzazione dei servizi e l'implementazione delle reti assistenziali cardio-oncologiche per migliorare la gestione dei malati con cancro e per discutere i casi difficili.

La SIC, nell'ambito della sua vasta attività di formazione accademica, deve promuovere la conoscenza e lo sviluppo della cardio-oncologia come asset essenziale della medicina contemporanea. Il gruppo di lavoro dedicato al suo interno a questa importante sub-specialità deve accompagnarne il rapido sviluppo, trasferendo agli specialisti attivi nel campo nozioni certe ed esperienze comprovate da applicare alla pratica clinica quotidiana, ma anche incrementando la ricerca in ambito cardio-oncologico. Rispetto a quest'ultimo aspetto, le vigenti LLGG 2022 dell'ESC<sup>1</sup> denunciano la significativa mancanza di trial controllati randomizzati, con molte raccomandazioni supportate da un'evidenza di livello C. E tutto ciò in presenza di un ritmo di sviluppo sempre più rapido di nuovi trattamenti oncologici, con forme sconosciute di TC-TC.

In conclusione, questo testo fa il punto sullo stato dell'arte della cardio-oncologia, ma lascia aperte una serie di questioni per le quali mancano evidenze scientifiche e che dovranno essere affrontate con l'impegno delle società scientifiche ed il supporto delle esperienze sul campo.

Tra i temi da approfondire nel prossimo futuro, il perfezionamento dei punteggi di rischio CV e degli algoritmi di sorveglianza e l'adozione di nuove tecnologie per il riconoscimento precoce della TC-TC. La SIC si impegna a promuovere lo sviluppo della nuova disciplina, in primis con la raccolta in ampi registri cardio-oncologici di big data e l'applicazione dell'intelligenza artificiale per una cardio-oncologia personalizzata che riconosca i pazienti a maggior rischio, preveda la risposta a interventi cardioprotettivi ed identifichi i pazienti con TC-TC lieve/moderata durante il trattamento che possano interrompere in sicurezza la terapia CV a lungo termine.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361



## 2. Definizione e principi generali della cardio-oncologia

*Giuseppe Mercurio, Paolo Spallarossa*

Fin dalla sua nascita, quasi tre decenni fa, la cardio-oncologia si è indirizzata al contrasto della TC-TC, all'epoca circoscritta agli schemi chemioterapici comprendenti le ANT, il fluoro-uracile, il platino, gli alcaloidi della vinca ed alla RT.

Con l'avvento dei trattamenti a target molecolare, l'importanza della cardio-oncologia è cresciuta in misura straordinaria. I nuovi farmaci hanno prodotto miglioramenti della prognosi mai registrati prima, ma, allo stesso tempo, hanno manifestato effetti avversi CV importanti ed inaspettati. I trattamenti anti HERS2, anti VEGF, anti BCR-ABL, anti-BTK, come pure gli inibitori del proteasoma e gli immunomodulatori sono in grado di causare un vasto spettro di complicanze CV, dalla IC all'ipertensione, dall'IMA ed ictus all'emorragia, dalla TVP all'IAP. Alla rivoluzione dei trattamenti a target molecolare è seguita l'altra grande innovazione dell'immunoterapia e, più di recente, delle terapie cellulari con risultati sorprendenti: queste terapie garantiscono non solo l'efficacia anti-neoplastica ed una più lunga sopravvivenza, ma anche un concreto miglioramento della qualità di vita.

Quelli trascorsi sono stati anni formidabili - non c'era mese che non venissero autorizzati nuovi farmaci o date nuove indicazioni per farmaci impiegati in altri settori - e la cardio-oncologia si è fatta carico di impedire che tutto il vantaggio che proveniva dalle nuove cure venisse offuscato dai problemi che quelle stesse cure causavano all'apparato CV. Di più, la cardio-oncologia ha dovuto misurarsi con una sorta di *pregiudizio oncologico* da parte di medici non oncologi, frutto di una mentalità scorretta e anacronistica per la quale il paziente con il cancro appariva diverso dagli altri perché non curabile. Invece, il cancro non è solo ampiamente curabile, ma sovente guaribile. Pertanto, non solo la neoplasia, ma anche la comorbilità CV deve essere trattate al meglio delle possibilità offerte dalla scienza: la terapia dell'IMA, dell'IC o di una aritmia non deve essere depotenziata se un cardiopatico è anche paziente oncologico.

Oggi possiamo affermare che la cardio-oncologia ha ottemperato con successo all'esigenza che aveva accompagnato la sua istituzione: accrescere il livello di conoscenza e di competenza degli operatori sanitari che assistono i pazienti oncologici (cardiologo, oncologo ed ematologo, infermiere, caregiver) nel tutelare la salute CV in previsione di un trattamento oncologico, nel corso della somministrazione dei farmaci e durante il follow up, a breve e a lungo termine.

Principio generale della cardio-oncologia è, in concomitanza con il trattamento più efficace dal punto di vista oncologico, la ricerca e l'adozione dei metodi migliori per

prevenire, riconoscere e trattare la TC-TC. Per questo fine, va considerato il rischio di base, prima dell'inizio del trattamento, nonché i suoi mutamenti, in ragione di un andamento dinamico che accompagna la natura e l'evoluzione del tumore, la possibile remissione della TC-TC e l'eventuale sua re-insorgenza. Un altro rilevante aspetto della pratica cardio-oncologica riguarda la gestione di un paziente cardiopatico che si ammali di cancro e debba assumere farmaci potenzialmente dotati di CTS. In questo ambito, la competenza della neo-disciplina include la scelta del trattamento antitumorale più compatibile con la MCV e l'adeguamento della terapia cardiologica già in atto.

La cardio-oncologia è andata anche oltre il suo specifico mandato. Poiché la TC-TC dipende non solo dalla tossicità intrinseca del farmaco, ma anche dalle caratteristiche del soggetto che lo assume, essa ci ha imposto un più puntuale inquadramento del paziente prima dell'avvio delle cure, svelandoci che individui apparentemente a basso rischio possono avere problemi misconosciuti o che soggetti ad alto profilo di rischio o cardiopatici risultano sovente sotto-trattati. Nella pratica, la classificazione dei pazienti a rischio basso, moderato, alto o molto alto di insorgenza e di gravità della TC-TC deve iniziare prima di impostare il trattamento, poiché gravità, durata e manifestazioni di CTS variano, almeno in parte prevedibilmente, in base al tipo di cancro ed al suo trattamento.

Massimo intento della nuova disciplina è quello di garantire l'accesso del paziente oncologico alla terapia prevista più efficace senza che il cardiologo la ritardi o la ostacoli in mancanza di una sufficiente e comprovata ragione: un paziente che manifesti un evento lieve di TC-TC deve poter proseguire il trattamento oncologico; al contempo, l'attenzione non deve essere distolta da un paziente con un basso rischio di base, che pure potrebbe incorrere in un evento grave, ad esempio un cospicuo calo della FEVS in corso di CHT con ANT, con l'incognita di una possibile interruzione della terapia antitumorale.

È essenziale comprendere la complessità del concetto di TC-TC. Da una parte, il rischio assoluto, calcolato prima del trattamento, va bilanciato con il beneficio assoluto del trattamento antitumorale. Nel prosieguo, il rischio di TC-TC diviene variabile dinamica che cambia durante il percorso di cura, influenzato da molti fattori, quali un trattamento di prevenzione primaria, l'ottimale gestione di una MCV preesistente, lo schema del trattamento oncologico. Per i pazienti sopravvissuti, d'altra parte, la dose cumulativa somministrata, il tempo trascorso da fine trattamento e l'interazione con altre MCV possono modulare un diverso profilo di rischio persistente.

La cardio-oncologia deve garantire la sorveglianza della salute CV anche dopo il completamento della terapia, ad iniziare da una nuova valutazione del rischio a fine trattamento e proseguendo, quando necessario, nel lungo termine. L'approccio deve essere individualizzato e proporzionato a multiple variabili, quali la presenza di FRCV, la conoscenza degli effetti tossici CV permanenti di alcune terapie antitumorali, la concorrenza di componenti ambientali e di fattori di stress, quali le infezioni intercorrenti.

Procedimento basilare della cardio-oncologia è lo scambio di informazioni e di conoscenze tra specialisti interessati al miglior rapporto rischio/beneficio della terapia antitumorale. La strategia e quella di far diventare i differenti background culturali, esperienze professionali ed aspettative cliniche complementari nell'interesse del paziente con il cancro.

La confluenza di competenze cardiologiche ed oncologiche assicura numerosi vantaggi alla gestione della patologia tumorale e alle possibili complicanze CV. In primo luogo, una valutazione condivisa del rapporto rischio/beneficio tra efficacia del trattamento e presunta insorgenza/gravità della TC-TC migliora il processo decisionale. Inoltre, la collaborazione definisce e sperimenta nuovi protocolli di sorveglianza CV durante il trattamento del cancro con maggior garanzia di un approccio personalizzato alla cura. L'intensificarsi di questa collaborazione potrà garantire la migliore prassi per gestire le fasi più critiche del rischio di TC-TC: i primi 12 mesi dopo il completamento del trattamento (MCV subacuta o riesame dei pazienti con TC-TC in corso di terapia); oltre i 12 mesi da fine trattamento (diagnosi e gestione delle complicanze CV a lungo termine); integrazione nella strategia di sopravvivenza per i pazienti guariti dal cancro.

Un aspetto dolente della cardio-oncologia attiene la gestione della TC-TC e la disponibilità per questa di trattamenti specifici. Al momento, le terapie utilizzate sono quelle somministrate per le stesse indicazioni ai malati non oncologici. La ricerca sta percorrendo due strade per il paziente oncologico, il cui organismo, già provato dalla malattia e dalle terapie antitumorali, è più vulnerabile di un paziente con MCV esente dal cancro: l'impiego di terapie esistenti da utilizzare con schemi e dosaggi diversi per i malati oncologici e l'impianto di studi prospettici per lo sviluppo di terapie innovative per una protezione ottimale dalla TC-TC.

La cardio-oncologia dispone di studi ed evidenze scientifiche ancora limitati. Da ciò proviene che le LLGG 2022 dell'ESC sulla cardio-oncologia<sup>1</sup>, redatte in collaborazione con le società europee di Ematologia e di Radiologia Terapeutica e con la società internazionale di Cardio-oncologia includono raccomandazioni supportate per lo più da un'evidenza di livello C. Al contrario, il corrente e sempre più rapido ritmo di sviluppo di nuovi farmaci oncologici con manifestazioni sconosciute di TC-TC esigerebbe la realizzazione di controllati trial randomizzati.

Notiamo che la TC-TC non si è manifestata quasi mai negli studi clinici registrativi, ma piuttosto dopo l'immissione in commercio dei farmaci. Ciò ha consentito che trattamenti efficaci venissero affidati all'esperta abilità di oncologi ed ematologi, al cui fianco operavano i cultori della cardio-oncologia. Questi hanno osservato e studiato gli effetti collaterali CV emergenti dai trattamenti oncologici, da subito prodigandosi per mitigarli o neutralizzarli con l'arma della prevenzione, della diagnosi precoce e del trattamento cardioprotettivo.

In futuro, la cardio-oncologia dovrà colmare le ancora ampie lacune di conoscenza, producendo evidenze scientifiche tramutabili in buona pratica clinica. In primo luogo, si dovrà creare un generale consenso sulla definizione di TC-TC utilizzata negli studi oncologici, ad oggi ancora discorde. La creazione di un approccio standard per il monitoraggio della TC-TC nei trial controllati eviterà la comparsa di CTS inattesa

dopo l'approvazione di nuovi farmaci per l'uso clinico. La ricerca dovrà sviluppare, tra gli altri, strumenti di previsione del rischio legati sia al trattamento che al paziente e convalidati da risultati clinici, programmi di sopravvivenza al cancro a lungo termine, progetti ottimali di monitoraggio CV.

Molteplici testi, redatti da specialisti delle società scientifiche attive sui due versanti della cardio-oncologia definiscono e descrivono le generalità della nuova disciplina. Per contribuire alla sua evoluzione e diffusione questo manuale ha inteso privilegiare, quale fine strategico, l'integrazione tra il cardiologo e l'oncologo, fornendo al primo la conoscenza aggiornata della biologia del cancro e dell'ampio spettro dei farmaci oncologici e, ad entrambi, una sensibilità più spiccata verso i temi del rischio CV e della prevenzione della TC-TC.

Infine, la cardio-oncologia è patrimonio comune, non può appartenere ai soli cultori della disciplina. Di certo, i cardio-oncologi hanno il compito di focalizzare i problemi CV e valutarne la gravità nel contesto oncologico, testando soluzioni e divulgandole nella comunità scientifica. Ma deve essere impegno di oncologi, ematologi e cardiologi generalisti applicare, ciascuno nell'ambito delle sue competenze, quanto suggerito dai cardio-oncologi. Pertanto, questo testo si indirizza, soprattutto, agli specialisti in formazione. Chi lo avrà letto avrà posto le basi nella formazione cardio-oncologica, ma dovrà proseguire, confrontandosi con il mondo reale e, soprattutto, rimanendo sempre aggiornato perché la cardio-oncologia progredisce molto velocemente, protesa verso nuovi, appassionanti traguardi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229–361



# 3. Biologia del cancro e principali trattamenti oncologici

Mariele Dessì, Pina Ziranu, Martino Deidda

## 3.1. La biologia del cancro

### 3.1.1. Premessa

La ricerca scientifica, nel corso delle ultime decadi, ha permesso di approfondire la conoscenza dei meccanismi molecolari che sovrintendono alla trasformazione della cellula normale in cellula neoplastica.

L'oncogenesi è un processo evolutivo, caratterizzato dall'accumulo di alterazioni genetiche che definiscono le caratteristiche del tumore e ne consentono lo sviluppo. Le cellule neoplastiche acquisiscono rilevanti modifiche delle funzioni proliferativa ed omeostatica, premessa della loro inedita capacità di autonomia e progressività verso l'accrescimento e la diffusione metastatica (Figura 1). La conoscenza di tali alterazioni biologiche è fondamentale per caratterizzare meglio il tumore e la sua evoluzione ed appare, altresì, fondamentale per lo sviluppo di nuovi strumenti di diagnosi e cura del cancro<sup>1</sup>.

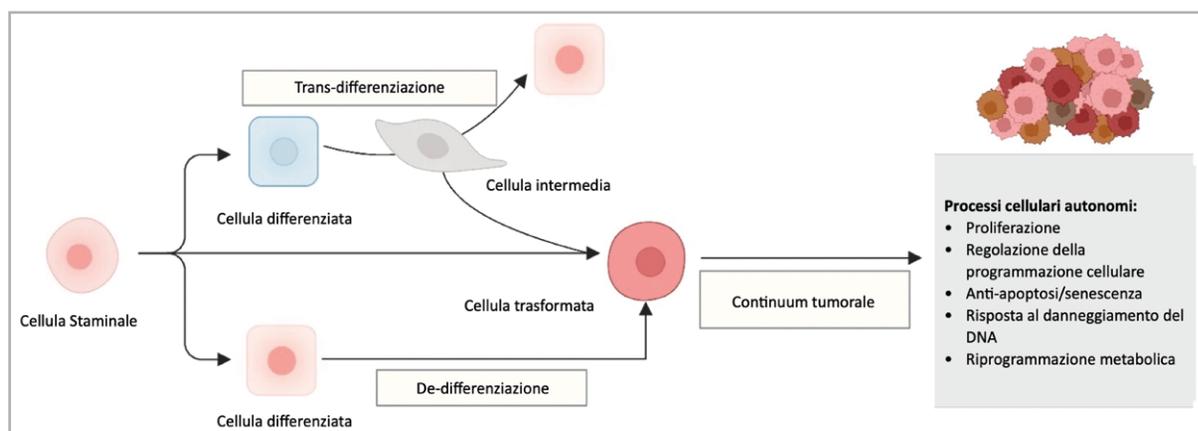
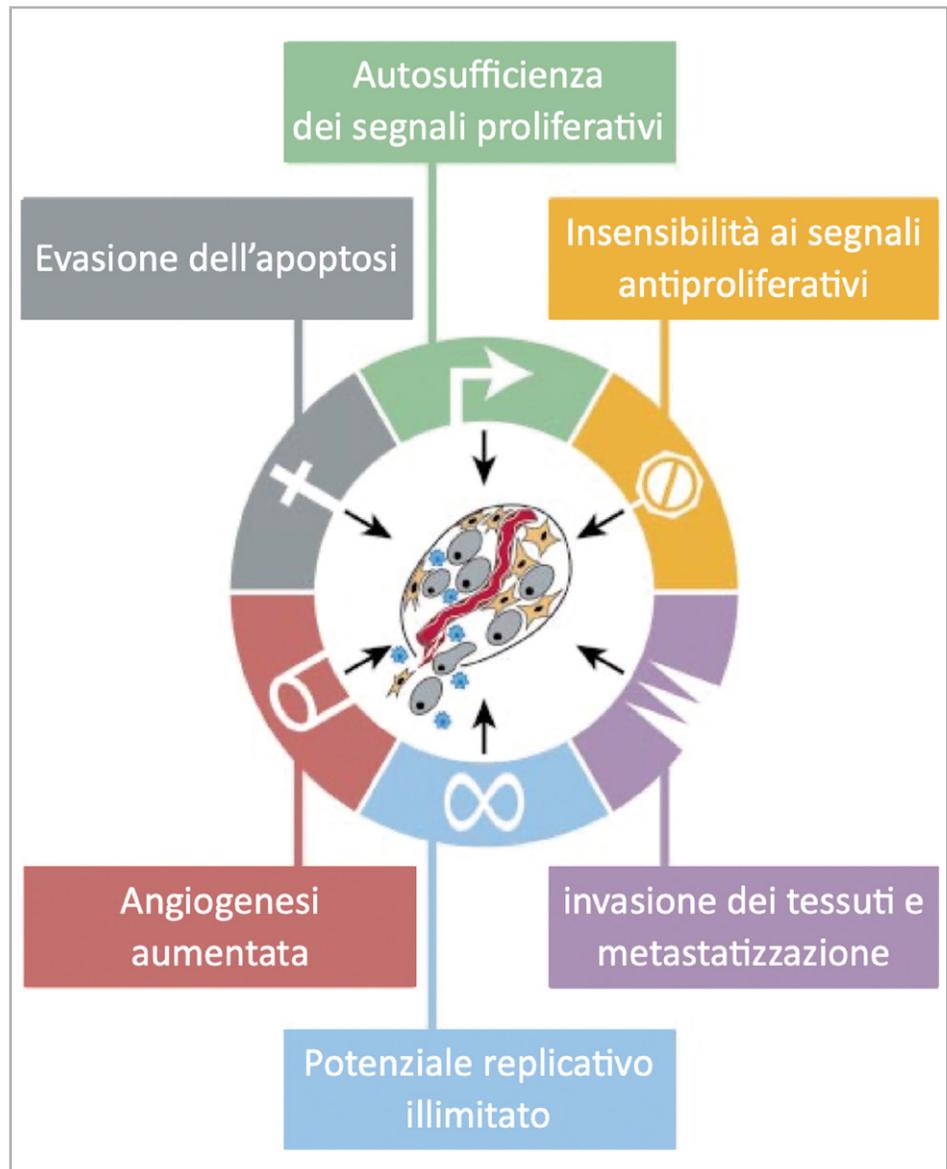


Figura 1. Le fasi essenziali dell'oncogenesi<sup>2</sup>

### 3.1.2. Gli hallmarks del cancro

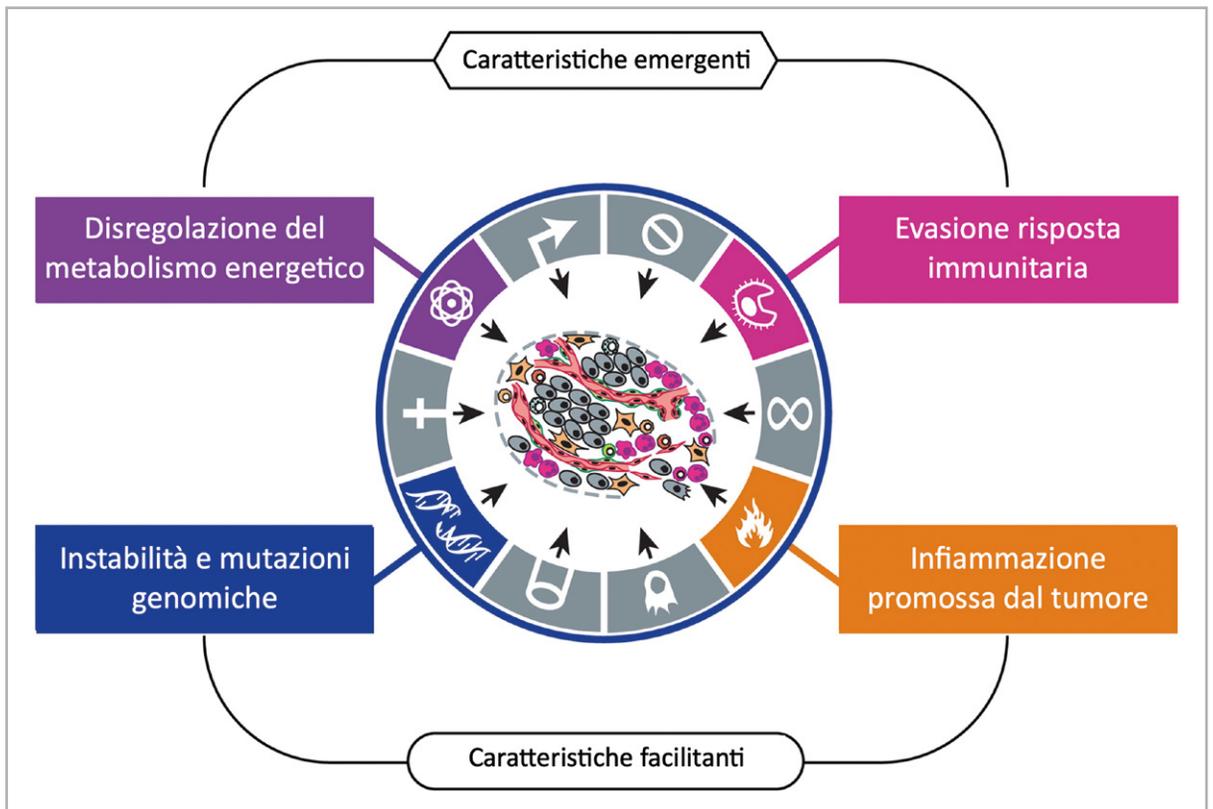
Sei hallmarks caratteristici del cancro furono specificati nel 2000 dai ricercatori Hanahan e Weinberg. Questi tratti distintivi, essenziali nella fisiologia cellulare e capaci di conferire alle cellule le capacità alla base della trasformazione maligna, sono

1. l'autosufficienza dei segnali proliferativi, 2. l'insensibilità ai segnali antiproliferativi, 3. l'evasione dell'apoptosi, 4. il potenziale replicativo illimitato, 5. l'angiogenesi aumentata e 6. l'invasione dei tessuti e la metastatizzazione<sup>1</sup> (Figura 2).



**Figura 2.** Gli *hallmarks* del cancro nella genesi tumorale<sup>1</sup>

Gli stessi autori, nel 2011, proposero ulteriori alterazioni<sup>2</sup>. Due di queste, denominate *emergenti*, coinvolte nella patogenesi della maggior parte dei tumori, sono la riprogrammazione del metabolismo cellulare e l'evasione della risposta immunitaria. Infine, altri 2 tratti distintivi, l'instabilità genomica (con mutazioni casuali, ma geneticamente selezionate) e l'infiammazione tumorale, furono definiti *facilitanti*, poiché in grado di favorire l'acquisizione di tutti gli *hallmarks* fin qui enumerati<sup>1,3</sup> (Figura 3).



**Figura 3.** Qualità distintive del cancro. Rappresentazione di quelle emergenti ed interazione con quelle facilitanti<sup>3</sup>

### 3.1.2.1. Autosufficienza dei segnali proliferativi

La cellula tumorale, diversamente da quella normale che necessita di stimoli mitogenici per abbandonare lo stato di quiescenza ed entrare in quello di proliferazione, è in grado di rendersi parzialmente indipendente dai segnali esogeni, generando da sé gli stimoli proliferativi<sup>4</sup>. La cellula neoplastica acquisisce la capacità di produrre fattori di crescita (es. PDGF, TGF- $\alpha$ ), di alterare l'espressione dei recettori che trasducono segnali proliferativi (es. iper-espressione di EGFR o di HER2), di modificare l'espressione delle integrine e di alterare i componenti intracellulari del segnale (es. cascata SOS-Ras-Raf-MAPK)<sup>5</sup>.

### 3.1.2.2. Insensibilità ai segnali antiproliferativi

Per il raggiungimento di una fisiologica omeostasi tissutale, le cellule normali vanno incontro ad un blocco della crescita, con induzione di uno stato di quiescenza. Questo fenomeno avviene grazie all'uscita della cellula dalle fasi attive del proprio ciclo, verso uno stato inattivo (fase  $G_0$ ). In questo modo la cellula viene indotta a rinunciare in maniera permanente al suo potenziale replicativo e ad entrare in uno stato post-mitotico, caratterizzato dall'acquisizione di specifici tratti associati al differenziamento. La maggior parte dei segnali antiproliferativi sono mediati dalla proteina retinoblastoma attraverso un blocco della replicazione cellulare: il sequestro di fattori di trascrizione inibisce la codifica di geni che inducono la progressione dalla fase G1 alla fase S. Nelle cellule tumorali assistiamo ad un malfunzionamento del

pathway della proteina retinoblastoma, con la liberazione dei fattori di trascrizione ed uno sblocco della proliferazione<sup>6</sup>.

### **3.1.2.3. Evasione dell'apoptosi**

La crescita della massa tumorale è dovuta, oltre che ad un aumento del tasso di proliferazione, ad una diminuzione del tasso di morte cellulare programmata, l'apoptosi. In condizioni fisiologiche, appositi sensori sono deputati al monitoraggio dell'ambiente extra- ed intracellulare, per rilevare eventuali anomalie, in presenza delle quali viene indotta la morte cellulare.

Nel caso della cellula neoplastica assistiamo ad un sovvertimento della regolazione pro- ed anti-apoptotica: perdita degli oncosoppressori TP53 e pTEN, sovra-regolazione dell'asse PI3K-AKT/PKB<sup>1</sup>, deputato a trasmettere segnali anti-apoptotici, sovra-espressione della proteina anti-apoptotica BCL-2<sup>7</sup>.

### **3.1.2.4. Potenziale replicativo illimitato**

Le tre caratteristiche tumorali su descritte non permetterebbero tuttavia, da sole, l'acquisizione della capacità di crescita illimitata.

In condizioni normali, la cellula va incontro a senescenza e, per questo, è dotata di un potenziale proliferativo definito. Coerentemente, durante ogni ciclo cellulare si perde DNA telomerico all'estremo di ogni cromosoma, con conseguente, progressiva riduzione della capacità di proteggere i cromosomi; questi vanno, poi, incontro ad alterazioni quali la fusione delle estremità e lo squilibrio cariotipico, fino alla così detta *crisi telomerica*, responsabile della morte cellulare.

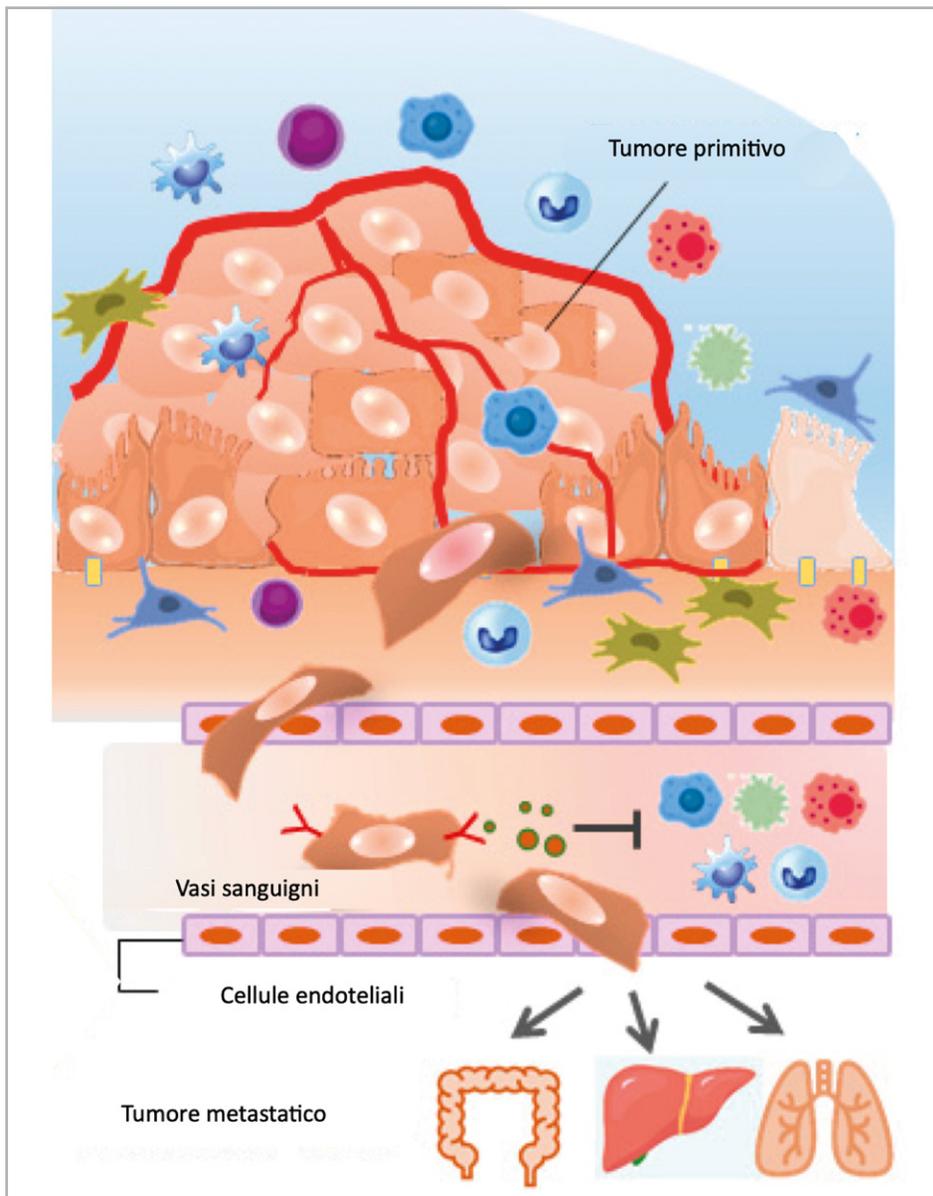
Viceversa, circa l'85%-90% dei tumori acquisisce la capacità di sovra-regolare l'enzima telomerasi, con aggiunta di ripetizioni esanucleotidiche alle estremità del DNA telomerico. Il conseguente mantenimento di una lunghezza superiore alla soglia critica è responsabile della moltiplicazione illimitata delle cellule figlie<sup>8</sup> e dell'acquisizione di un fenotipo virtualmente immortale.

### **3.1.2.5. Angiogenesi aumentata**

Durante la crescita neoplastica, si raggiunge una fase dello sviluppo tumorale in cui la cellula acquista la capacità di indurre e sostenere la crescita di vasi sanguigni, cruciali per la sua sopravvivenza e funzionalità. Assistiamo, dunque, ad un passaggio da una fase di quiescenza vascolare ad una di sviluppo di nuovi vasi sanguigni. Si produce il fenomeno detto *switch angiogenico*, ascrivibile ad un rimaneggiamento dell'equilibrio tra fattori favorevoli e contrari, con un'aumentata espressione di VEGF e/o FGF ed una sotto-regolazione degli inibitori endogeni (trombospondina-1, INF-β.)<sup>9</sup>

### **3.1.2.6. Invasione dei tessuti e metastatizzazione**

Un punto cruciale nella storia naturale delle neoplasie è l'acquisizione della capacità di invadere tessuti a distanza dal sito del tumore primitivo. Infatti, durante la crescita neoplastica si originano e poi separano dalla massa tumorale iniziale le così dette *cellule pioniere*, capaci di invadere tessuti circostanti e/o siti distanti per formare nuovi insediamenti, le metastasi. Il fenomeno si produce attraverso precisi meccanismi: alterazione delle integrine (es. E-caderina) e delle molecole di adesione cellula-cellula, sopra-regolazione delle proteasi extracellulari, sotto-regolazione degli inibitori delle proteasi<sup>1,10</sup> (Figura 4). Le colonie cellulari sono causa di circa il 90% della mortalità per patologia neoplastica.



**Figura 4.** Invasione dei tessuti e metastasi<sup>11</sup>

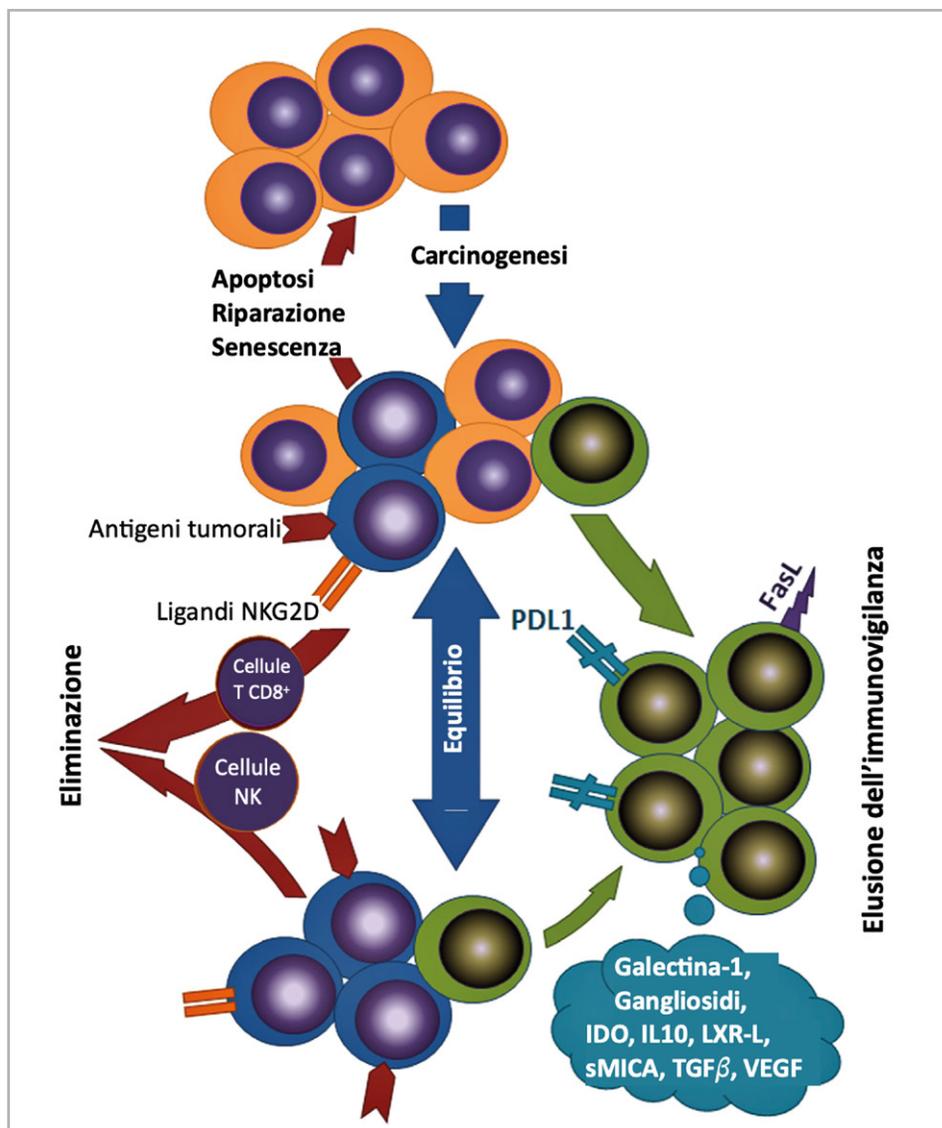
### ***3.1.2.7. Riprogrammazione del metabolismo cellulare***

Si tratta di uno stadio cruciale della trasformazione neoplastica, strettamente correlato con il grado di invasività del tumore. La cellula tumorale va incontro ad una alterazione metabolica caratterizzata da una aumentata glicolisi anaerobia, con incremento del consumo di glucosio e produzione di acido lattico.

Le alterazioni biochimiche e metaboliche che caratterizzano la cellula tumorale appaiono tutte finalizzate ad una crescita incontrollata. Ne sono esempio la sintesi inappropriata di proteine responsabili della proliferazione e del metabolismo codificate dagli oncogeni (chinasi), di isoenzimi indipendenti dai controlli omeostatici che determinano, per esempio, una glicolisi accelerata, di ormoni, quali l'ACTH, il paratormone e l'eritropoietina.<sup>12</sup>

### 3.1.2.8. Evasione della risposta immunitaria

In risposta alla sorveglianza del sistema immunitario, la cellula tumorale è in grado di avviare un processo dinamico, detto *immunoediting* o immunocorrezione, caratterizzato da tre fasi: di *eliminazione* o di immuno-sorveglianza, che include una risposta immunitaria di tipo sia innato che acquisito; di *equilibrio* o di dormienza, durante la quale le cellule neoplastiche ed il sistema immunitario entrano in una stato di equilibrio con la possibilità, per le prime, di svilupparsi in varianti tumorali meno immunogeniche; di *evasione (escape)* in cui le varianti cellulari selezionate nella fase precedente prendono il sopravvento sul sistema immunitario, con conseguente progressione della crescita tumorale. Le cellule neoplastiche, grazie a questo processo e alla capacità di produrre varianti debolmente immunogeniche, sfuggono al riconoscimento e all'eliminazione da parte del sistema immunitario e riescono a crescere e a strutturare la massa tumorale<sup>13</sup> (Figura 5)



**Figura 5.** Evasione immunitaria. Cellule neoplastiche sfuggono al riconoscimento da parte del sistema immunitario. Tra i meccanismi, la capacità di produrre varianti debolmente immunogeniche<sup>13</sup>

### 3.1.2.9. Instabilità genomica e mutazioni

È un'importante caratteristica dello sviluppo dei tumori, la maggior parte dei quali la sviluppa in uno degli stadi della sua progressione; di più, potrebbe essere uno dei fattori che contribuiscono fin dall'inizio alla genesi di cellule neoplastiche.

Il genoma, sottoposto in condizioni fisiologiche a controlli di qualità che ne assicurano la stabilità, può diventare instabile; quando ciò accade, si generano mutazioni casuali che possono indirizzare una cellula verso la trasformazione neoplastica. Nei tessuti tumorali, poi, il tasso di mutazioni è più elevato, per un'augmentata sensibilità agli agenti mutageni: un malfunzionamento dei sistemi di mantenimento genomico, i cosiddetti *custodi* (intercettazione dei mutageni, riparazione diretta del DNA) ed una compromissione dei sistemi di sorveglianza<sup>14</sup>.

### 3.1.2.10. Infiammazione promossa dal tumore

La neoplasia non è isolata e l'ambiente in cui si sviluppano le cellule tumorali (e pre-tumorali) è per lo più caratterizzato da uno stato di infiammazione, con presenza di cellule del sistema immunitario innato ed adattativo. Queste, con la secrezione di fattori specifici (fattori di crescita, fattori pro-angiogenetici, ROS) creano un ambiente infiammatorio favorevole che intensifica la tumorigenesi e la progressione tumorale<sup>15</sup>.

## 3.1.3. Gli *hallmarks* del tumore: target terapeutico

Gli *hallmarks*, caratteri distintivi dell'insorgenza e della progressione tumorale, possono rappresentare altrettanti bersagli di terapie specifiche, mirate contro la cellula neoplastica: inibitori dei fattori di crescita, inibitori delle vie energetiche preferite dai tumori, molecole stimolanti l'apoptosi, composti che bloccano la stabilità genomica, inibitori dei fattori di crescita dei vasi, inibitori dei fattori che bloccano gli oncosoppressori, stimolatori dell'attività antitumorale del sistema immunitario, inibitori dell'immortalità delle cellule tumorali, farmaci antinfiammatori, inibitori dell'invasione tessutale e delle metastasi.

## 3.2. I principali trattamenti oncologici

### 3.2.1. Introduzione

La CHT per la cura di neoplasie ebbe inizio negli anni quaranta del secolo scorso con l'utilizzo di agenti citotossici, quali le mostarde azotate e di farmaci antagonisti dell'acido folico.

I composti identificati in seguito vennero riconosciuti in base ad un progetto razionale, come nel caso del 5-FU o identificati studiando l'attività antiproliferativa di un numero elevatissimo di molecole.

Negli anni più recenti, sono stati selezionati molti composti dei quali era stato identificato già in precedenza o poco dopo il bersaglio molecolare; sono le terapie definite a bersaglio molecolare (*target therapies*).

### 3.2.2. Chemioterapici convenzionali

La CHT compendia le sostanze e i metodi che appartengono a quella branca della farmacologia che sviluppa a fini terapeutici farmaci con capacità di distruzione

quanto più mirata e selettiva possibile nei confronti di manifestazioni biologiche patologiche. Coniato all'inizio del secolo scorso, il termine prevedeva, in origine, l'uso di sostanze sintetiche allo scopo di combattere gli agenti eziologici delle malattie infettive. Nel corso degli anni, la diffusione delle patologie tumorali fino a livelli endemici ha determinato un'estensione della definizione originaria, a comprendere tra gli *organismi invasori* anche le cellule incorse in degenerazione tumorale. La CHT antineoplastica colpisce le cellule neoplastiche con farmaci noti come antitumorali e, nel linguaggio comune, la parola CHT indica, erroneamente, solo questo campo di applicazione, essendo divenuta la CHT per antonomasia. Ad oggi, i chemioterapici antitumorali sono quelli utilizzati dopo la validazione di ampi studi clinici controllati e la cui efficacia è universalmente riconosciuta.

I chemioterapici si possono distinguere in 3 classi, a seconda del loro meccanismo d'azione: 1. non specifici, colpiscono tutte le cellule, sia in ciclo che in fase G0 (es. antibiotici e radiazioni); 2. specifici per fase, bloccano la cellula in una fase particolare del suo ciclo (es. antimetaboliti, alcaloidi della vinca); 3. specifici per ciclo, aggrediscono la cellula in ogni fase attiva del ciclo, ma non agiscono quando la cellula si trova in riposo (es. alchilanti, composti del platino).

### 3.2.2.1 ANT

Le ANT sono una classe di farmaci chemioterapici derivati da batteri del genere *Streptomyces*, in particolare *Streptomyces peucetius*. Sono molecole planari, idrofobiche costituite da un anello cromofobo (adriamicinone) e da un amino zucchero (daunosamina). La loro struttura chimica è caratterizzata da un nucleo a tre anelli (antracene) che conferisce loro proprietà antitumorali uniche. Le molecole più conosciute in questa classe includono la doxorubicina, la daunorubicina, l'epirubicina e l'idarubicina<sup>16</sup>.

Il meccanismo d'azione delle ANT si basa, in primis, sulla loro capacità di intercalarsi nel DNA. Inserendosi tra le coppie di basi del genoma, esse impediscono la replicazione cellulare e la trascrizione, inibendo la proliferazione delle cellule tumorali. Le ANT inibiscono la TopII $\beta$  con conseguente rottura della componente bi-filamentosa del DNA. Inoltre, le ANT generano ROS attraverso il metabolismo cellulare, contribuendo ulteriormente alla morte cellulare per apoptosi o necrosi. Infine, sono in grado di legarsi alle membrane cellulari con conseguente alterazione della fluidità di membrana e dell'attività dei trasportatori ionici<sup>17</sup>.

Le ANT sono farmaci ampiamente utilizzati in oncologia per la loro efficacia nel trattamento di numerose neoplasie, come il tumore al seno e le leucemie, nonostante la loro nota CTS. Nel tumore della mammella, i regimi terapeutici a base di ANT sono considerati più efficaci rispetto ai trattamenti di combinazione (ciclofosfamide, metotrexate e 5-FU), riducendo il rischio di recidiva e la mortalità. L'uso combinato o sequenziale di ANT e taxani ha dimostrato una riduzione ulteriore del 16% del rischio di ricaduta e del 14% del rischio di morte, traducendosi in un aumento significativo della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale<sup>18</sup>. Questi schemi terapeutici sono, quindi, i più utilizzati nelle pazienti con carcinoma mammario operato ad alto o moderato rischio.

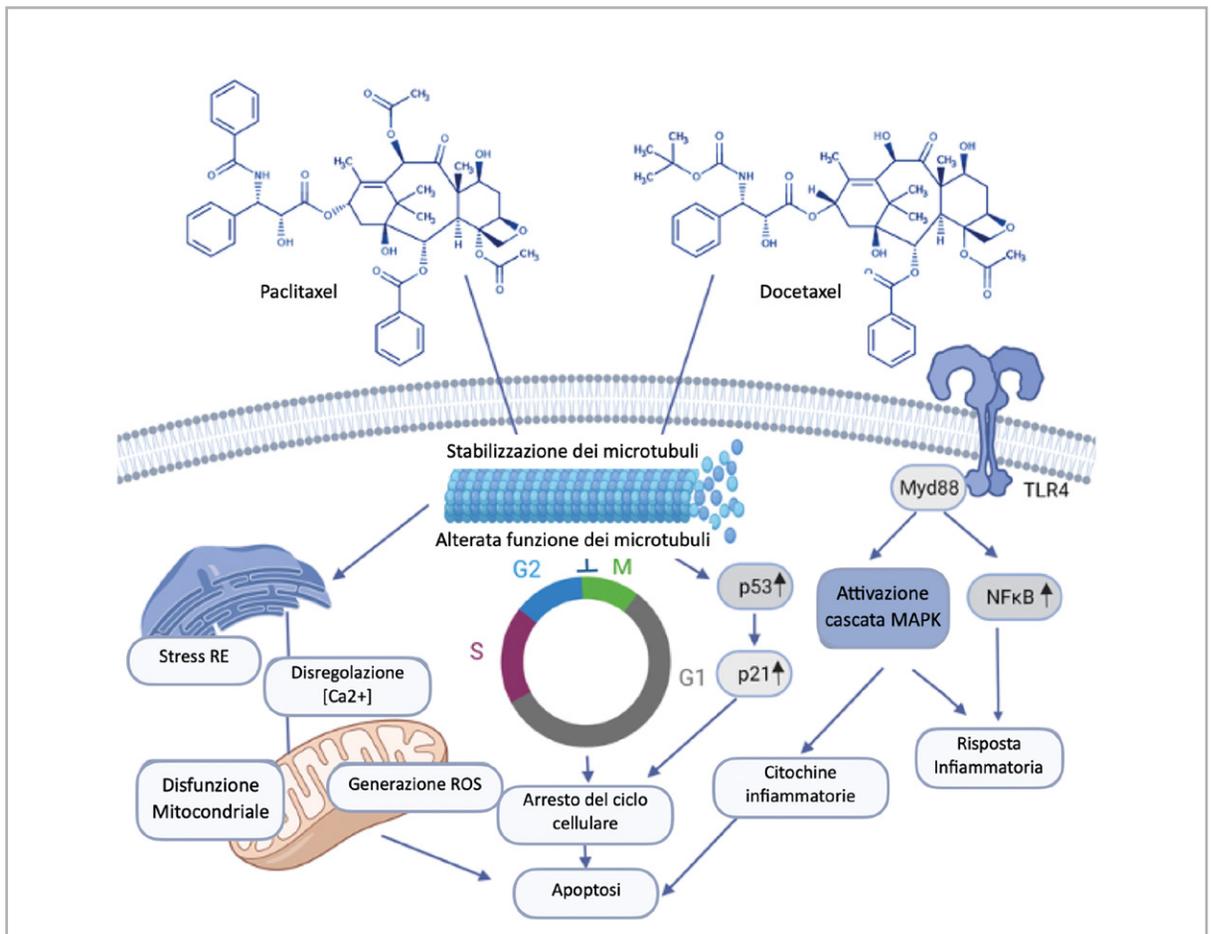
Negli anni '70, con l'introduzione di nuove ANT come epirubicina e idarubicina e la dimostrazione della relazione dose-dipendente con l'IC, la collaborazione tra oncologi e cardiologi si è intensificata. Da allora, si sono fatti continui progressi per ridurre la CTS, intervenendo sulla limitazione delle dosi, l'uso di agenti protettivi e modificando i protocolli di somministrazione.

### 3.2.2.2. Taxani

Agenti antineoplastici estratti originariamente dalle radici del tasso, i taxani vengono attualmente ottenuti per via semisintetica. Il loro funzionamento si basa sull'inibizione della mitosi cellulare, in grado, quindi, di arrestare lo sviluppo di nuove cellule. In dettaglio, i taxani si legano ai microtubuli, ne promuovono l'assemblaggio ed impediscono la depolimerizzazione, così portando alla formazione di microtubuli non funzionali<sup>19</sup> (Figura 6).

Questa interruzione dei microtubuli attiva il gene oncosoppressore p53 e gli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti, come p21/Waf-1. Di conseguenza, le cellule si arrestano nella fase G2/M del ciclo cellulare e, successivamente, subiscono apoptosi. La morte cellulare indotta dai taxani è, inoltre, legata alla fosforilazione (e quindi inattivazione) delle proteine anti-apoptotiche della famiglia Bcl-xL/Bcl-2. Il paclitaxel induce l'apoptosi legandosi alla proteina inibitrice dell'apoptosi Bcl-2 (linfoma a cellule B2)<sup>19</sup>.

Oltre agli effetti sulla divisione cellulare, i taxani inibiscono l'angiogenesi a concentrazioni inferiori a quelle necessarie per gli effetti citotossici. Tuttavia, il contributo specifico di questa attività anti-angiogenica agli effetti antitumorali complessivi non è ancora del tutto conosciuto.



**Figura 6.** I taxani promuovono l'assemblaggio dei microtubuli attraverso la stabilizzazione della tubulina e innescano l'apoptosi attraverso vie caspasi-dipendenti e indipendenti<sup>20</sup>

I due farmaci più utilizzati in questa classe sono paclitaxel e docetaxel, utilizzati nel trattamento di diversi tumori come quelli del seno, polmone, ovaie, stomaco e prostata, sia in monoterapia che in combinazione con derivati del platino o ANT. Una versione innovativa, il nab-paclitaxel, è approvata per il carcinoma mammario metastatico e pancreatico<sup>18</sup>.

La CHT adiuvante migliora la sopravvivenza nelle donne in premenopausa e postmenopausa con cancro al seno in fase iniziale e i taxani sono agenti chemioterapici particolarmente attivi in questa situazione.

Cabazitaxel, un nuovo taxano simile al docetaxel, ha mostrato un significativo aumento della sopravvivenza nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione<sup>21</sup>.

### **3.2.2.3. Agenti alchilanti**

Gli agenti alchilanti, come i composti a base di mostarde azotate (ciclofosfamide e ifosfamide) e il cisplatino, sono tra i più antichi farmaci antitumorali. Gli agenti alchilanti esercitano la loro azione antitumorale danneggiando direttamente il DNA delle cellule<sup>22</sup>. Una volta attivati, questi farmaci si legano ai siti carichi negativamente nel DNA, in particolare alle basi azotate, come la guanina. Questo processo, chiamato alchilazione, comporta l'aggiunta di gruppi alchilici, ossia catene di atomi di carbonio e idrogeno, alle basi del DNA. Questo legame provoca modifiche strutturali e funzionali nel DNA stesso. A causa di queste alterazioni, i filamenti di DNA possono subire rotture o formare legami crociati tra le basi, sia all'interno dello stesso filamento che tra filamenti opposti. Questi legami crociati impediscono la corretta separazione dei filamenti durante la replicazione e la trascrizione del DNA, ostacolando la divisione cellulare e compromettendo la proliferazione delle cellule tumorali. Poiché le cellule spesso non riescono a riparare efficacemente il danno al DNA, subiscono un arresto del ciclo cellulare e vanno incontro ad apoptosi.

La ciclofosfamide, in particolare, è un profarmaco che deve essere metabolizzato nel fegato per diventare attivo. Una volta convertita nella sua forma attiva, essa attacca il DNA, sia delle cellule tumorali che di quelle sane, anche se le cellule tumorali sono generalmente più vulnerabili a questo tipo di offesa<sup>23</sup>. Grazie a questo meccanismo, la ciclofosfamide è efficace nel trattamento di vari tipi di tumore, sebbene il suo uso sia anche associato a effetti collaterali significativi, come la CTS.

### **3.2.2.4. Antimetaboliti**

Le fluoropirimidine, come il 5-FU e la capecitabina, sono agenti chemioterapici appartenente alla classe dei cosiddetti antimetaboliti, sostanze che esercitano un'azione tossica a livello cellulare (farmaci citotossici), provocando la morte delle cellule neoplastiche<sup>24</sup>.

Le fluoropirimidine sono componenti fondamentali di molti regimi chemioterapici per vari tipi di tumori maligni. Il 5-FU è il terzo farmaco chemioterapico più utilizzato a livello mondiale per il trattamento di tumori solidi. È indicato, in particolare, per il trattamento palliativo del carcinoma della mammella, del colon, del retto, dello stomaco e del pancreas in pazienti selezionati, considerati intrattabili chirurgicamente o con altri mezzi.

Questi farmaci sono spesso somministrati in combinazione con la RT a fasci esterni grazie alle loro proprietà radiosensibilizzanti. Tuttavia, le fluoropirimidine presentano

importanti effetti tossici che variano a seconda della dose e del programma di somministrazione<sup>25</sup>.

### 3.2.3. Terapie a target. Generalità

Le patologie tumorali hanno un'eziologia multifattoriale, risultante dall'interazione tra fattori genetici ed ambientali, che conducono a danni progressivi del DNA e alla perdita del controllo sulla proliferazione cellulare. Il miglioramento delle conoscenze sul cancro ha consentito di conoscere molte delle caratteristiche molecolari della cellula e del microambiente tumorale. Sebbene molti meccanismi della proliferazione neoplastica permangano parzialmente inesplorati, la ricerca in biologia molecolare degli ultimi tre decenni ha permesso di acquisire una vasta conoscenza dei percorsi chiave responsabili della trasformazione, sopravvivenza e diffusione metastatica delle cellule tumorali.

Queste alterazioni molecolari rappresentano i bersagli delle terapie a target molecolare, che mirano a bloccare i meccanismi responsabili della crescita e progressione tumorale. Questa comprensione ha inaugurato una vera rivoluzione nelle strategie terapeutiche, orientate verso trattamenti mirati.

Il concetto di terapia mirata, invero, non è nuovo. Poco più di cento anni fa (1906) Paul Erlich sviluppò il concetto di *proiettili magici* per descrivere la capacità di alcune terapie di colpire specificatamente dei microrganismi. Successivamente, tale concetto venne esteso alla terapia delle patologie tumorali: il trattamento con radioiodio negli anni '30 e il tamoxifene negli anni '70 rappresentano il primo approccio verso le terapie mirate per il cancro.

Attualmente, i principali bersagli delle terapie a target includono antigeni di superficie, fattori di crescita e loro recettori, proteine di segnalazione intracellulare e molecole coinvolte nel controllo del ciclo cellulare e nella sopravvivenza immunitaria.

Le classi di farmaci molecolari oggi più utilizzate sono composte da anticorpi monoclonali o piccole molecole inibitrici dell'attività chinasi. Questi hanno la capacità di bloccare i segnali che favoriscono la proliferazione cellulare, interferiscono con il controllo del ciclo cellulare e inducono la morte cellulare.

Gli anticorpi monoclonali in genere sono diretti contro la porzione esterna dei recettori dei fattori di crescita, che, una volta occupati, non possono essere più stimolati dal proprio ligando; meno frequentemente sono diretti contro il fattore di crescita stesso. Gli inibitori di chinasi sono invece farmaci di piccole dimensioni e basso peso molecolare, da cui il nome comune di piccole molecole, che interferiscono con il sito attivo intracellulare dei recettori, in genere una TK, impedendo l'attivazione del meccanismo di trasduzione del segnale. Le *piccole molecole* inibitrici di TK hanno il vantaggio di essere somministrabili per bocca.

L'era moderna delle *target-therapies* è stata introdotta con l'approvazione di rituximab, trastuzumab e imatinib all'inizio di questo secolo. Da allora abbiamo assistito ad un progressivo e costante sviluppo di nuove terapie a bersaglio molecolare, usate da sole o in combinazione con terapie convenzionali, trovando nuove indicazioni in molti tipi di tumore, compresi i tumori precedentemente considerati non trattabili.

Negli ultimi anni sono state sintetizzate piccole molecole che bloccano i siti attivi di più recettori o proteine di segnale contemporaneamente. Questa classe di farmaci, cosiddetti *multitarget* si stanno rivelando particolarmente interessanti, perché,

essendo in grado di controllare più vie di segnale, prevengono la possibilità di resistenze indotte dall'inibizione di un solo segnale.

### 3.2.3.1. *Anti-HER2*

Tra i bersagli delle terapie a target annoveriamo i RTK, proteine cruciali per funzioni cellulari quali proliferazione, apoptosi e migrazione. Strutturalmente, sono composti da un dominio extracellulare per il legame del ligando, una regione transmembrana e un dominio intracellulare con attività TK. Quando il ligando si congiunge al dominio extracellulare, il recettore si dimerizza, attivando una cascata di segnali attraverso la trans-fosforilazione. Un'attivazione anomala degli RTK può verificarsi indipendentemente dal ligando, per esempio a causa di mutazioni oncogeniche che inducano una stimolazione continua del recettore. I meccanismi molecolari della segnalazione HER2/ErbB2 e i relativi effetti antitumorali sono stati ben documentati<sup>26</sup>. Questi recettori sono espressi anche nei cardiomiociti, dove l'attivazione del pathway mediata dal fattore di crescita neuregulina-1 svolge un ruolo protettivo contro lo stress miocardico<sup>27</sup>. Tuttavia, il legame di farmaci antitumorali al recettore HER2 può interferire con questo percorso cardioprotettivo e causare CTS.

Tra i principali RTK abbiamo la famiglia degli HER che comprende quattro diversi recettori: erbB1 (HER1 o EGFR), erbB2 (HER2), erbB3 (HER3) ed erbB4 (HER4), che regolano proliferazione e sopravvivenza cellulare e sono bersagli di terapie a target, inclusi TKI ed anticorpi monoclonali<sup>28</sup>.

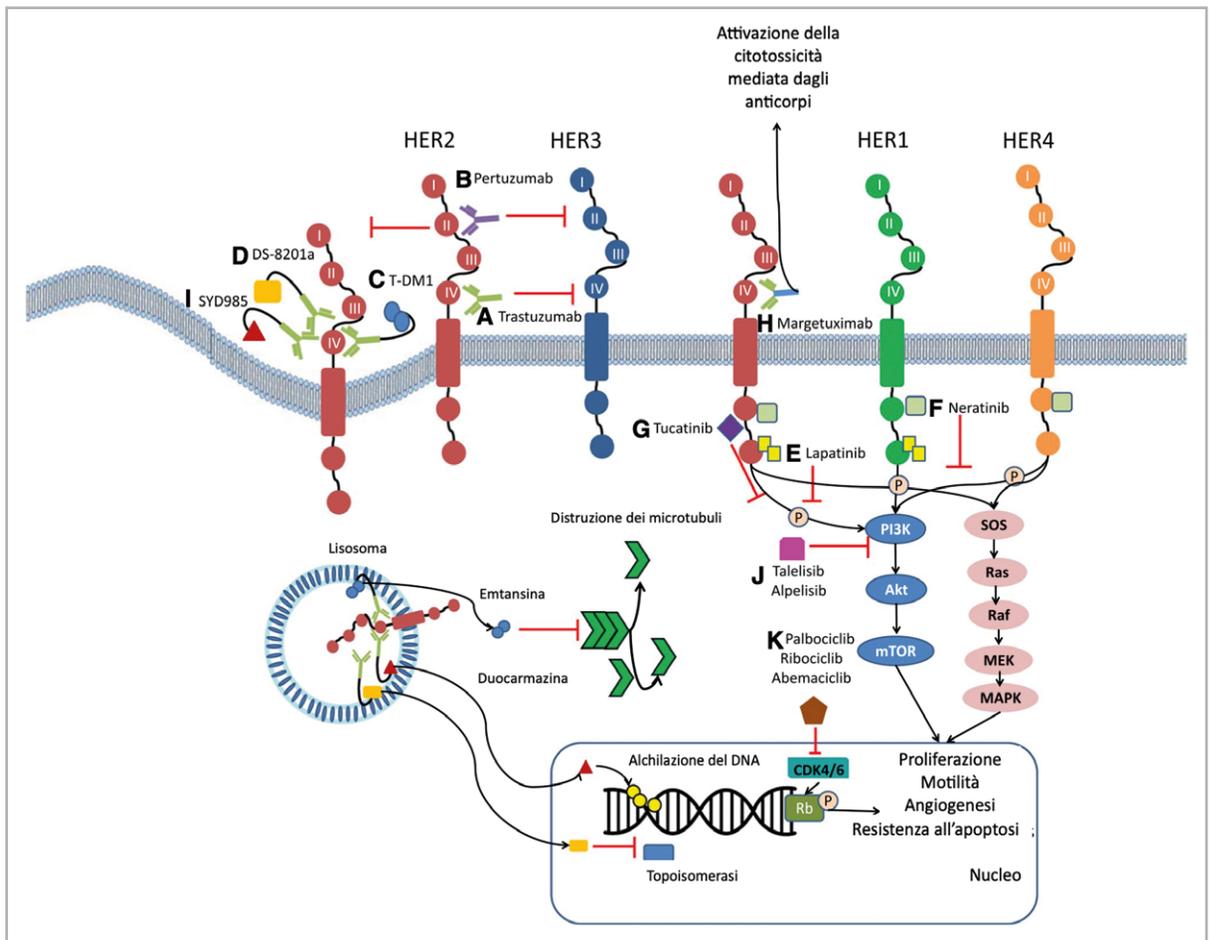
Le terapie mirate contro HER2 migliorano la sopravvivenza e riducono le recidive nel carcinoma mammario e carcinoma gastrico HER2-positivo, ma comportano un rischio di CTS, spesso evidenziato da una riduzione della FEVS, con o senza sintomi clinici di IC<sup>29</sup>.

Il primo farmaco diretto contro l'HER2 è stato il trastuzumab, un anticorpo monoclonale che lega con alta affinità il subdominio IV di HER2. Per il 15-20% dei pazienti con carcinoma mammario che sovra-esprimono HER2, la terapia con trastuzumab è fondamentale nel trattamento sia nel setting neoadiuvante che adiuvante<sup>30</sup>, per un anno dopo la chirurgia e nel setting metastatico, in associazione a taxano o ad AI. Il trastuzumab trova, inoltre, indicazione nella prima linea dei pazienti affetti da carcinoma gastrico HER2 iper-espresso, in associazione a platino e fluoropirimidine (Figura 7).

L'aggiunta di trastuzumab alla CHT adiuvante con doxorubicina ha ridotto il rischio di recidiva del 50% e la mortalità del 30% nei pazienti con carcinoma mammario. Per i cardio-oncologi è quindi cruciale sviluppare strategie terapeutiche ottimizzate che riducano la CTS senza compromettere l'efficacia del trattamento. A tal fine, si può regolare la durata della terapia e monitorare attentamente le risposte cliniche.

Oltre a trastuzumab, sono stati sviluppati altri farmaci mirati contro HER2, tra cui il trastuzumab emtansine, il trastuzumab deruxtecan, il pertuzumab. Anche se i dati sulla CTS di questi nuovi agenti sono ancora limitati, le evidenze disponibili suggeriscono che potrebbero presentare un rischio inferiore rispetto a quello del trastuzumab<sup>32</sup>.

Pertuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante mirato specificamente al dominio di dimerizzazione extracellulare (sottodominio II) di HER2. Ha indicazione nel carcinoma mammario HER2 positivo nel setting neoadiuvante e adiuvante in associazione a trastuzumab e nella malattia metastatica



**Figura 7.** Terapia a target molecolare: anti-HER2<sup>31</sup>

in I linea in associazione a taxano e trastuzumab.

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo farmaco-coniugato che contiene un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato anti-HER2 con la stessa sequenza di aminoacidi di trastuzumab, prodotto da cellule di mammifero (ovaio di criceto cinese), legato in modo covalente a deruxtecan, un derivato di exatecan e inibitore della TopI. A ciascuna molecola di anticorpo si legano circa 8 molecole di deruxtecan. Questo farmaco ha indicazione a progressione da trastuzumab, sia nel carcinoma mammario che in quello gastrico HER2 positivo e polmonare non a piccole cellule con mutazione attivante di HER2. Sin dai primi studi condotti con il farmaco, è apparso non trascurabile il rischio di tossicità polmonare con il riscontro di polmoniti interstiziali o polmoniti nel 9%, con casi gravi o fatali nel 2,6% dei pazienti. Per mitigare i rischi, è raccomandato monitorare attentamente i pazienti per sintomi respiratori e intervenire rapidamente se si sospetta una polmone.

Trastuzumab emtansine è un farmaco che deriva dalla coniugazione di trastuzumab con il farmaco citotossico emtansine. Ha indicazione nel carcinoma mammario HER2 positivo in monoterapia nel setting adiuvante (dopo neoadiuvante con trastuzumab se residuo invasivo) o nel setting metastatico a progressione da trastuzumab/trastuzumab deruxtecan.

Lapatinib e neratinib sono piccole molecole TKI approvate per il carcinoma mammario HER2-positivo. Questi farmaci agiscono legandosi in maniera rispettivamente reversibile ed irreversibile al dominio TK sia di EGFR che di HER2, prevenendo l'associazione ATP ai recettori. Lapatinib ha indicazione nel carcinoma mammario positivo, nel setting metastatico a progressione da trastuzumab, in associazione a capecitabina o a trastuzumab. Neratinib ha indicazione nel carcinoma mammario HER2 positivo nel setting adiuvante, dopo aver completato un anno di trastuzumab.

### **3.2.3.2. Anti-VEGF**

L'angiogenesi è il processo di produzione di nuovi vasi e rappresenta un evento fondamentale in molte condizioni fisiologiche, come la riparazione dei tessuti e lo sviluppo.

L'angiogenesi ha pure un ruolo fondamentale in molte condizioni patologiche, tra cui la tumorigenesi<sup>33</sup>. Il principale interruttore di questo processo è il fattore angiogenetico VEGF. La produzione di VEGF è stimolata da numerosi trigger, tra cui l'ipossia presente all'interno della massa tumorale e alcuni fattori di crescita come EGFR. Il VEGF innesca nella massa tumorale una serie di eventi che, oltre alla crescita delle cellule endoteliali vasali che si organizzano a formare nuovi vasi, produce un aumento della pressione interstiziale, uno stravasamento di liquidi, una tortuosità dell'architettura vascolare ed un'inibizione dell'attività immunitaria. L'inibizione dell'angiogenesi e, soprattutto, del VEGF, rappresentano, quindi, una delle strategie terapeutiche antitumorali più importanti. Le cellule endoteliali sono un bersaglio terapeutico più stabile geneticamente, a differenza delle cellule tumorali, quindi meno inclini a sviluppare fenomeni di resistenza.

Il VEGF è il principale membro di una famiglia di sette citochine correlate (VEGF-A-F e il fattore di crescita placentare), che giocano un ruolo cruciale nell'angiogenesi, nella proliferazione e nella sopravvivenza delle cellule endoteliali. Questo effetto si realizza attraverso il legame con specifici recettori (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 e neuropilina). In particolare, il VEGF-A è il rappresentante più noto della famiglia, con mRNA espresso in vari tessuti, incluso il cuore, mentre il VEGFR-2 è il recettore primario nel segnalare la mitogenesi.

La pathway di VEGF è nota per il suo ruolo essenziale nella crescita e nella diffusione dei tumori, rendendolo un target chiave nello sviluppo di farmaci oncologici. Le terapie anti-VEGF, come gli anticorpi specifici contro il VEGF e i TKI dei recettori VEGFR, sono diventate standard in molti trattamenti antitumorali. Nonostante il loro meccanismo d'azione selettivo, possono causare effetti collaterali CV, inclusi ipertensione, prolungamento del QTc, SC, TE e morte CV<sup>34</sup>.

Sono stati riportati diversi casi di CTS indotta da agenti anti-VEGF/VEGFR. Bloccando l'angiogenesi mediata da VEGF/VEGFR attraverso vari percorsi, questi inibitori compromettono l'integrità delle cellule endoteliali e l'equilibrio tra vasodilatazione e vasoconstrizione, portando in alcuni casi a microangiopatia, ipertensione, TE, ischemia cardiaca e IC.

Tra gli anticorpi monoclonali, capostipite è il bevacizumab, un anticorpo ricombinante diretto contro il VEGF-A, di cui impedisce l'interazione con i recettori Flt-1 e KDR, con l'obiettivo di bloccare l'angiogenesi tumorale<sup>35</sup>. In Italia è approvato per trattare il carcinoma colon-rettale metastatico, il carcinoma mammario metastatico, il carcinoma polmonare non a piccole cellule non squamoso, il carcinoma renale, il

glioblastoma multiforme e il carcinoma ovarico.

Altri anticorpi monoclonali con attività anti-angiogenica sono l'aflibercept e il ramucirumab. L'aflibercept è proteina di fusione ricombinante umanizzata composta dai domini extracellulari di VEGFR 1 e 2 fusi con la porzione Fc dell'IgG1 umana; lega VEGF-A, VEGF-B, PlGF-1 e 2. Ha indicazione nel carcinoma del colon-retto metastatico in seconda linea, in associazione a irinotecan e fluoropirimidine. Il ramucirumab è un anticorpo umanizzato IgG1 diretto contro il VEGFR-2, fungendo da antagonista dello stesso VEGF e impedendo ad esso il legame al VEGFR-2. Ha indicazione nel carcinoma gastrico metastatico in seconda linea, in monoterapia o in associazione a taxolo e nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, sempre in combinazione con taxolo.

I TKI ad attività anti-angiogenica come sorafenib, sunitinib, pazopanib, vandetanib, axitinib, regorafenib e lenvatinib, sono farmaci chiave per trattare alcuni tumori solidi, quali il carcinoma renale, l'epatocarcinoma, il tumore della tiroide<sup>36</sup>.

I TKI agiscono come inibitori multitarget, interferendo con vari recettori (es. VEGFR, PDGFR e c-KIT) e colpendo il tumore su più fronti. Sebbene efficaci, questi TKI presentano significativi effetti collaterali di CTS, principalmente per l'inibizione di vari recettori e percorsi molecolari<sup>37</sup>.

### **3.2.3.3. Inibitori delle CDK4 e 6**

Gli inibitori delle CDK 4 e 6 rappresentano una nuova classe di farmaci a target molecolare, progettati per agire su proteine coinvolte nella regolazione e progressione del ciclo cellulare<sup>38</sup>. Le CDK 4 e 6 regolano la transizione tra le fasi G1 ed S, momenti chiave del ciclo cellulare, che si susseguono sia nelle cellule normali che in quelle tumorali. Questo ciclo include le fasi G1 (preparazione alla sintesi del DNA), S (duplicazione del DNA), G2 (crescita e preparazione alla mitosi) ed M (divisione cellulare, con creazione di cellule figlie identiche).

Nei tumori, come il carcinoma mammario positivo al recettore ormonale, l'eccessiva attivazione del complesso ciclina D1-CDK4 e 6 può compromettere il controllo della proliferazione cellulare, portando a una crescita incontrollata. Le cellule tumorali spesso perdono la capacità di regolare il ciclo cellulare a causa di alterazioni genetiche; inibendo CDK4 e 6 si può ridurre la proliferazione delle cellule tumorali positive al recettore ormonale, rallentando la progressione della malattia<sup>39</sup>.

Palbociclib, ribociclib e abemaciclib, tutti e tre inibitori reversibili e selettivi delle CDK4 e 6, sono i farmaci attualmente approvati nel carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali ed HER2 negativo in associazione ad un AI e in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente<sup>40</sup>.

Gli inibitori CDK4 e 6 sono considerati generalmente tollerabili e sicuri dal punto di vista CV, fatta eccezione per la possibilità di indurre prolungamento del QTc, in particolare da parte del ribociclib.

### **3.2.3.4. Immunoterapia**

Il sistema immunitario è un apparato complesso, suddiviso in due risposte principali: l'immunità innata, rapida e non specifica e quella adattativa, più lenta e specifica per l'antigene. La sorveglianza immunologica contro i tumori è mediata soprattutto dai linfociti T, in grado di rilevare alterazioni intracellulari, come proteine mutate o

espresse in modo anomalo. Nelle infezioni acute, i linfociti T eliminano il patogeno e lo stimolo antigenico. Nei tumori, però, la rimozione dell'antigene è rara, portando a una stimolazione cronica dell'immunità e all'accumulo di segnali inibitori, indebolendo progressivamente la risposta immunitaria. Inoltre, il tumore sviluppa meccanismi complessi di *immune escape*, tramite i quali elude progressivamente il controllo immunitario, favorendo la propria sopravvivenza nell'ospite. Riuscire a identificare i meccanismi molecolari che permettono al tumore di evitare l'eliminazione rappresenta un successo rilevante della ricerca oncologica.

L'immunosoppressione tumorale avviene in due modi principali:

1. **Stimolazione immunitaria cronica:** Il rilascio continuo di antigeni porta all'attivazione di meccanismi di feedback negativo, esaurendo progressivamente la capacità citotossica dei linfociti T. A questo processo contribuiscono una serie di recettori inibitori, detti CI (immune checkpoints), che vengono up-regolati sui linfociti T. Inoltre, il tumore attira cellule immunosoppressive (cellule T regolatorie e cellule mieloidi soppressorie) che, tramite vari meccanismi, inclusa l'espressione di checkpoint, riducono la risposta immunitaria.
2. **Attivazione di meccanismi immunosoppressivi** da parte del tumore stesso per evitare il riconoscimento da parte dei linfociti T. Col progredire della malattia, le cellule tumorali acquisiscono la capacità di esprimere molecole che inibiscono la risposta immunitaria (come PD-L1, TGF- $\beta$ , IL-10, NOS) o di ridurre l'espressione dell'HLA e degli antigeni che le rendono identificabili.

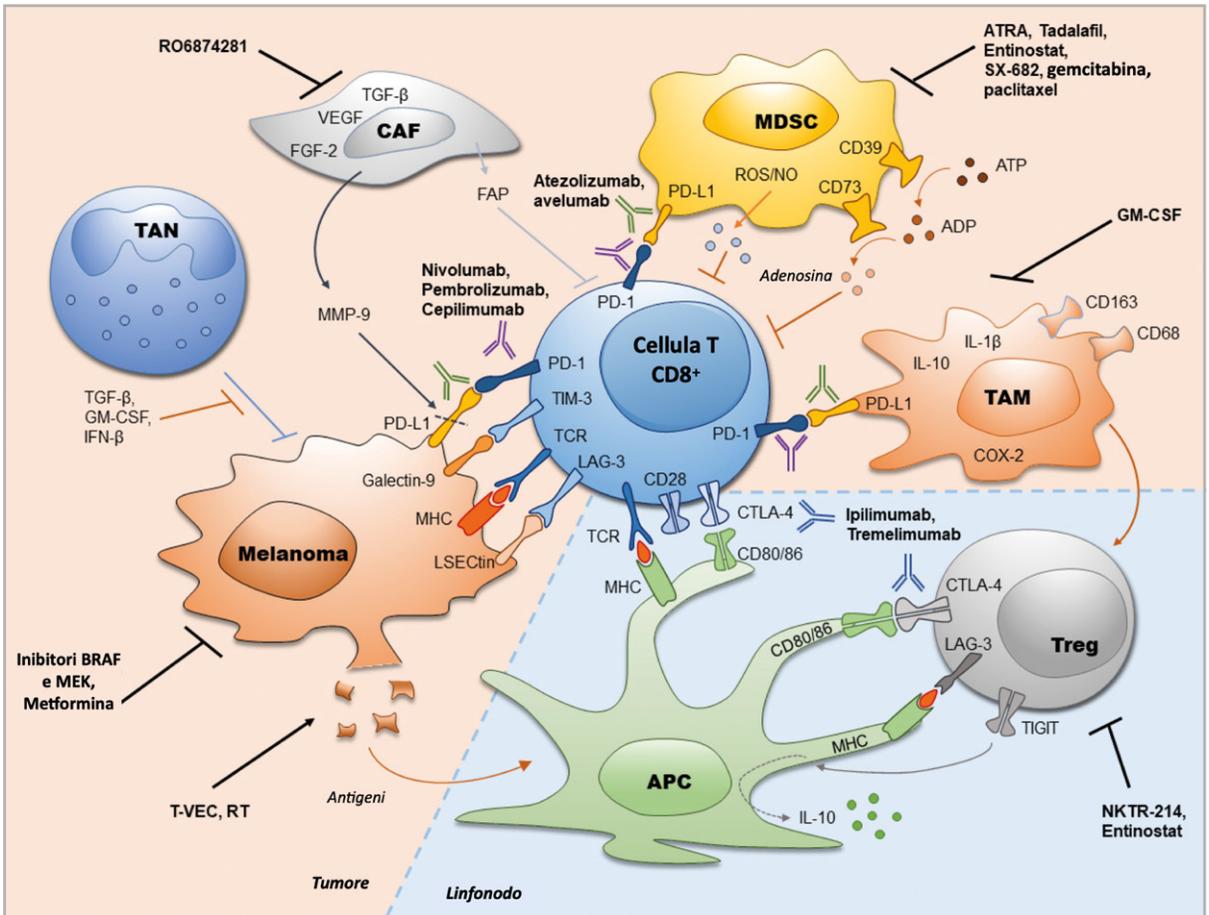
I tumori sfruttano i CI come meccanismo principale per sfuggire al sistema immunitario. La scoperta che il blocco dei recettori di feedback negativo (come CTLA-4 e PD-1) possa attivare una forte e duratura risposta dei linfociti T ha aperto la strada all'uso di anticorpi monoclonali, capaci di legarsi agli IC e rimuovere il freno imposto dal tumore alla risposta immunitaria.

Il primo CI utilizzato come bersaglio terapeutico è stato CTLA-4, un recettore espresso sui linfociti T attivati, che contrasta il segnale di co-stimolazione del CD28. Sebbene CTLA-4 e CD28 condividano ligandi comuni (CD80 e CD86), CTLA-4 ha un'affinità maggiore e limita quindi la risposta dei linfociti T. PD-1 è un recettore inibitorio attivato dai ligandi PD-L1 e PD-L2, espresso sui linfociti T attivati, sulle cellule B, sui monociti e sulle cellule NK. Il PD-L1, a sua volta, si trova in diverse cellule, tra cui le cellule tumorali, epiteliali e macrofagi. Il legame del PD-L1 con il PD-1 inibisce l'attività dei linfociti T citotossici e limita l'infiammazione. A differenza del CTLA-4, che agisce nei tessuti linfatici, il ruolo di PD-L1 è di inibire i linfociti T nei tessuti periferici durante risposte infiammatorie (Figura 8).

Gli ICI sono anticorpi monoclonali che bloccano i CI, impedendo il segnale di inibizione verso le cellule immunitarie e attivando le risposte dei linfociti T contro le cellule tumorali<sup>41</sup>. Tra gli ICI si annoverano anticorpi anti-CTLA-4 (come ipilimumab), anti-PD-1 (come pembrolizumab, nivolumab) e anti-PD-L1 (come atezolizumab, avelumab, durvalumab). Gli anticorpi anti-CTLA-4 impediscono il legame tra CTLA-4 e i suoi ligandi CD80/CD86, consentendo alla proteina di co-stimolazione CD28 di legarsi e attivare i linfociti T, promuovendo proliferazione, differenziazione e produzione di citochine con attività antitumorale. Gli anticorpi anti-PD-1 e anti-PD-L1 bloccano l'interazione tra PD-1 e PD-L1, eliminando gli effetti

immunosoppressivi che favoriscono l'evasione tumorale dal sistema immunitario. La combinazione di inibizione di CTLA-4 e PD-1 è particolarmente efficace, poiché i due meccanismi agiscono su aspetti distinti e non sovrapposti dell'attivazione dei linfociti T, portando a un'attività antitumorale potenziata.

Gli ICI sono stati inizialmente testati nei tumori avanzati come melanoma metastatico e carcinoma polmonare, ottenendo risposte significative e remissioni prolungate in alcuni pazienti<sup>42</sup>. Dal 2011, l'FDA ha approvato questi agenti per più di 17 tipi di tumore, con impieghi in costante crescita. Gli anticorpi anti-PD-1 sono oggi utilizzati come terapia di prima linea in molti tumori, tra cui carcinoma polmonare, renale e melanoma, spesso in combinazione con anti-CTLA-4, CHT o inibitori di piccole molecole per potenziare l'efficacia antitumorale e ottenere risposte più durature.



**Figura 8.** Immunoterapia e bersagli degli ICI: CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, ecc., anche in combinazione<sup>43</sup>

Emergenti bersagli terapeutici per l'immunoterapia includono checkpoint come Lag-3 (lymphocyte activation gene-3), VISTA (V-domain Ig Suppressor of T-cell Activation), TIM-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3), e TGIT (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains), anch'essi inibitori dell'attivazione dei linfociti T, attualmente in fase di studio clinico.

Tuttavia, l'incremento dell'attività immunitaria causato dagli ICI può provocare

irAE, che interessano vari organi, incluso il sistema CV<sup>44</sup>. Il rischio di miocardite associata a ICI è particolarmente elevato nelle terapie combinate e può risultare letale, anche resistendo ai corticosteroidi. I danni CV comprendono vasculiti, pericarditi e aritmie.

I meccanismi alla base degli irAE causati dagli ICI non sono del tutto chiari, ma includono diversi fattori contributivi. Questi meccanismi sono in fase di studio e potrebbero aiutare a chiarire il ruolo dei CI nella CTS associata agli ICI, specialmente nella miocardite<sup>45</sup> e negli altri irAE CV. Risultano pertanto essenziali i monitoraggi CV rigorosi, dato l'impiego crescente degli ICI nel trattamento dei tumori.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70
2. Zhang S, Xiao X, Yi Y, et al. Tumor initiation and early tumorigenesis: molecular mechanisms and interventional targets. *Sig Transduct Target Ther* 2024;9: 149. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01848-7>
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74
4. De Palma M, Hanahan D. The biology of personalized cancer medicine: facing individual complexities underlying hallmark capabilities. *Mol Oncol* 2012;6:111-27
5. Goustin AS, Leof EB, Shipley GD, et al. Growth factors and cancer. *Cancer Res.* 1986;46(3):1015-29
6. Dyson NJ. RB1: a prototype tumor suppressor and an enigma. *Genes Dev* 2016;30:1492-502.
7. Wong RSY. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30:87
8. Maciejowski J, de Lange T. Telomeres in cancer: tumor suppression and genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017;18:175-86
9. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996;86:353-64
10. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging biological principles of metastasis. *Cell* 2017;168:670-91
11. Lai CS, Ho CT, Pan MH. The Cancer Chemopreventive and Therapeutic Potential of Tetrahydrocurcumin. *Biomolecules.* 2020;10(6):831. doi: 10.3390/biom10060831
12. Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell* 2016;23:27-47.
13. Muenst S, Lüubli H, Soysal SD, et al. The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts. *J Intern Med.* 2016;279(6):541-62
14. Sahan AZ, Hazra TK, Das S. The pivotal role of DNA repair in infection-mediated inflammation and cancer. *Front Microbiol* 2018;9:663
15. Murata M. Inflammation and Cancer. *Environ Health Prev Med* 2018;23:50
16. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56:185-229
17. Bayles CE, Hale DE, Konieczny A, et al. Upcycling the anthracyclines: New mechanisms of action, toxicology, and pharmacology. *Toxicol Appl Pharmacol* 2023;459:116362
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *Lancet* 2023;401:1277-92
19. Prota AE, Bargsten K, Zurwerra D, et al. Molecular mechanism of action of microtubule-stabilizing anticancer agents. *Science* 2013;339:587-90
20. Tokes A, Vari-Kakas S, Kulka J, et al. Tumor Glucose and Fatty Acid Metabolism in the Context of Anthracycline and Taxane-Based (Neo)Adjuvant Chemotherapy in Breast Carcinomas. *Front Oncol.* 2022;12:850401
21. Azarenko O, Smiyun G, Mah J, et al. Antiproliferative mechanism of action of the novel taxane cabazitaxel as compared with the parent compound docetaxel in MCF7 breast cancer cells. *Comparative Study Mol Cancer Ther* 2014;13:2092-10.
22. Chiorcea-Paquim AM, Oliveira-Brett AM. Electrochemistry of chemotherapeutic alkylating agents and their interaction with DNA *Review J Pharm Biomed Anal* 2023;222:115036

23. Dabbish E, Scoditti S, Shehata MNI, et al. Insights on cyclophosphamide metabolism and anticancer mechanism of action: A computational study. *J Comput Chem.* 2024;45:663-70
24. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:330-8.
25. Kanduri J, More LA, Godishala A, Asnani A. Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity. *Cardiol Clin* 2019;37:399-405
26. Baselga J, Albanell J. Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies. *Review Ann Oncol.* 2001;12(Suppl 1):S35-541
27. Belmonte F, Das S, Sysa-Shah P, et al. ErbB2 overexpression upregulates antioxidant enzymes, reduces basal levels of reactive oxygen species, and protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309:H1271-H80
28. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127-37
29. Hsu JL, Hung MC. The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2016;35:575-88
30. de Azambuja E, Ponde N, Procter M, et al. A pooled analysis of the cardiac events in the trastuzumab adjuvant trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020;179:161-71
31. Choong GM, Cullen GD, O'Sullivan CC. Evolving standards of care and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):355-74
32. Keam SJ. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. *Drugs.* 2020;80:501-8
33. Ahmad A, Nawaz MI. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis. *Cell Biochem.* 2022;123:1938-65
34. Dobbin SJH, Petrie MC, Myles RC, et al. Cardiotoxic effects of angiogenesis inhibitors. *Clin Sci (Lond)* 2021;135:71-100
35. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;333:328-35
36. Ghalehandi S, Yuzugulen J, Pranjol ZI. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF. *Eur J Pharmacol* 2023;949:175586
37. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017;53:120-27
38. Fassel A, Geng Y, Sicinski P. CDK4 and CDK6 kinases: From basic science to cancer therapy. *Science* 2022;375:eabc1495
39. Goel S, DeCristo MJ, Watt AC, et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature* 2017;548(7668):471-75
40. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, et al. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs* 2021;8:317-31
41. Haanen JB, Robert C. Immune Checkpoint Inhibitors. *Review Prog Tumor Res* 2015;42:55-66
42. Tang S, Qin C, Hu H, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: Progress, Challenges, and Prospects *Cells* 2022;11:320
43. Petrova V, Arkhypov I, Weber R, et al. Modern Aspects of Immunotherapy with Checkpoint Inhibitors in Melanoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2367
44. Baik AH, Tsai KK, Oh DY, et al. Mechanisms and clinical manifestations of cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Clin Sci (Lond)* 2021;135:703-24
45. Moslehi D, Lichtman AH, Sharpe AH, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: manifestations and mechanisms. *J Clin Invest* 2021;131:e145186



## 4. CTS delle terapie oncologiche

*Rosalinda Madonna, Raffaele Arianna, Christian Cadeddu Dessalvi, Alessandra Cuomo, Francesca Macaione, Nicola Maurea, Cristina Madaudo, Valentina Mercurio, Giuseppe Mercurio, Stefania Napolitano, Giuseppina Novo, Carlo Gabriele Tocchetti*

### 4.1. Introduzione

Negli ultimi anni, i crescenti progressi delle terapie oncologiche hanno consentito un incremento significativo della sopravvivenza e della qualità di vita dei pazienti affetti da tumore. Tuttavia, queste preziose terapie salvavita, che includono chemioterapici classici, farmaci a bersaglio molecolare ed immunoterapie, si sono accompagnate con numerose espressioni di CTS. Ed oggi è in corso un riconoscimento sempre più puntuale delle molteplici conseguenze avverse CV: ischemia vasospastica o tromboembolica, ipertensione arteriosa, aritmie, DVS con susseguente, possibile SC. Alcuni di questi effetti di CTS possono manifestarsi o persistere anche dopo una guarigione del cancro. Questi eventi sono ancora più rilevanti in una popolazione che invecchia, nella quale il cancro può verificarsi in pazienti con patologie CV pre-esistenti o con altre patologie. I meccanismi patogenetici alla base della CTS da antitumorali variano a seconda della classe di farmaci, coinvolgendo processi quali lo stress ossidativo, il danno mitocondriale, la disfunzione endoteliale e la disregolazione immunitaria.

La diagnosi precoce ed una gestione diligente degli eventi CV avversi rappresentano una sfida clinica di grande rilevanza per cardiologi, oncologi / oncoematologici e, soprattutto, per gli specialisti cardio-oncologi. Questo capitolo si propone di analizzare i principali meccanismi di CTS associati alle terapie del cancro, fornendo così anche qualche spunto per le strategie di prevenzione e trattamento. Una migliore conoscenza delle basi della CTS può favorire un approccio terapeutico bilanciato, che consenta di massimizzare i benefici terapeutici, minimizzando il rischio di danno CV, a beneficio dei pazienti.

### 4.2. CTS dei principali trattamenti oncologici

#### 4.2.1. Le ANT

Le ANT sono agenti antitumorali estremamente efficaci nel trattamento di un ampio spettro di neoplasie, in contesti sia adiuvanti che metastatici. Tuttavia, il loro uso è limitato dal rischio di IC grave, in cui i cambiamenti strutturali e funzionali del VS ed il tasso di mortalità ricordano quelli della CMP idiopatica<sup>1</sup>.

La DC-TC indotta da ANT è un processo dipendente dalla dose cumulativa e può intensificarsi con l'aggiunta di altri farmaci chemioterapici, come il trastuzumab nelle pazienti con cancro al seno<sup>2</sup>.

Tra le ANT più usate ci sono la doxorubicina e l'epirubicina, che offrono tassi di risposta simili a dosi equivalenti, ma con lievi differenze nei profili di CTS. Il rapporto di dose equimolare tra doxorubicina ed epirubicina per la CTS è di 1:1,7-2,0<sup>3</sup>.

La CTS associata alle ANT è il risultato di una serie di meccanismi interconnessi che danneggiano progressivamente le strutture cardiache. I principali tra essi includono (Figura 1):

- **Stress ossidativo e produzione di ROS.** L'ipotesi classica sulla patofisiologia della DC-TC indotta da ANT pone al centro il danno cardiaco causato da stress ossidativo, per sovra-produzione di ROS, in specie generati dalla riduzione della doxorubicina da parte di diversi enzimi microsomiali NADPH-dipendenti. Ancora, in presenza di doxorubicina, i cardiomiociti, attraverso una NADH deidrogenasi mitocondriale assente in altri tipi cellulari, producono livelli molto elevati di ROS<sup>4,5</sup>. Queste molecole danneggiano DNA, proteine e lipidi di membrana, conducendo a disfunzione mitocondriale e morte dei cardiomiociti. In questo processo risultano coinvolti i complessi formati dalle ANT con il ferro (vedi appresso).
- **Inibizione della TopII $\beta$ .** L'evento primario nella patogenesi della CTS da ANT è stato attribuito all'inibizione della TopII $\beta$ , un enzima fondamentale nei cardiomiociti, causando rotture irreparabili del DNA a doppio filamento e, quindi, da un lato interferendo con l'espressione genica e, dall'altro, attivando risposte intracellulari deleterie<sup>6</sup>. L'inibizione di TopII $\beta$  contribuisce ulteriormente al danno cardiaco compromettendo la regolazione dei geni antiossidanti, con aumento dello stress ossidativo.
- **Danno mitocondriale.** I mitocondri, come si è visto, sono bersagli cruciali per le ANT. L'inibizione di TopII $\beta$  nei mitocondri ostacola la riparazione del DNA e la biogenesi, riducendo l'efficienza energetica cellulare. Allo stesso livello, la doxorubicina altera anche l'espressione delle proteine che regolano la produzione di ROS, contribuendo, ancora una volta, al danno ossidativo<sup>6</sup>.
- **Apoptosi e attivazione della via p53.** Le ANT possono indurre apoptosi, specialmente attraverso il percorso mitocondriale (intrinseco), che coinvolge l'attivazione delle proteine della membrana mitocondriale esterna. In dettaglio, il danno al DNA causato dall'inibizione di TopII $\beta$  attiva la proteina p53, un regolatore chiave dell'apoptosi<sup>6</sup>. La p53 stimola l'espressione di geni pro-apoptotici e l'attivazione di caspasi; entrambe gli effetti conducono alla progressiva perdita di cardiomiociti e allo sviluppo di IC<sup>7</sup>.
- **Ruolo del ferro.** Le ANT formano complessi con il ferro, aumentando la produzione di ROS attraverso la reazione di Fenton. Questo sovraccarico di ferro amplifica lo stress ossidativo e il danno cellulare<sup>7</sup>. Sebbene i chelanti del ferro non mostrino un'efficacia significativa, il dexrazoxano dimostra un effetto cardioprotettivo. Questo viene attualmente ricondotto al duplice ruolo della molecola, non solo chelante del metallo, ma anche inibitore di TopII $\beta$ .
- **Danno ad altre cellule cardiache.** Oltre ai cardiomiociti, le ANT danneggiano anche altre cellule cardiache, come i progenitori cardiaci, i fibroblasti e le cellule endoteliali, contribuendo così alla DC-TC complessiva<sup>7</sup>.

- **Alterazione della permeabilità di membrana e dei meccanismi di trasporto.** I metaboliti alcolici delle ANT possono causare CTS alterando il trasporto attraverso i canali, specie ATP- dipendenti, dei cardiomiociti. La disfunzione della regolazione ionica può risultare in un aumento del calcio intracellulare e in una perdita di potassio<sup>2</sup>, compromettendo l'attività elettrica e quella inotropa. Probabilmente a causa del sovraccarico intracellulare di calcio, l'esposizione alle ANT induce l'attività proteolitica della calpaina, che accelera la degradazione della titina, una proteina del sarcomero dei muscoli striati di dimensioni notevoli<sup>8</sup>, la cui integrità è fondamentale per la normale funzione contrattile.

Oltre alla degradazione della titina, le ANT possono ridurre la sintesi delle proteine del sarcomero interagendo con vari percorsi di segnalazione e fattori di trascrizione, come GATA-4, la proteina di ripetizione ankyrin cardiaca e il co-attivatore trascrizionale p300<sup>9,10</sup>.

Un altro aspetto significativo di queste alterazioni coinvolge le proteine di resistenza ai farmaci (MDR), come la glicoproteina P (P-gp). Polimorfismi nel gene MDR1, che codifica per questa glicoproteina, possono portare a un incremento dei livelli intracellulari di ANT, aumentandone la CTS<sup>7</sup>. Questo meccanismo sottolinea l'importanza della genetica nella risposta individuale alle terapie oncologiche e nel rischio di CTS.

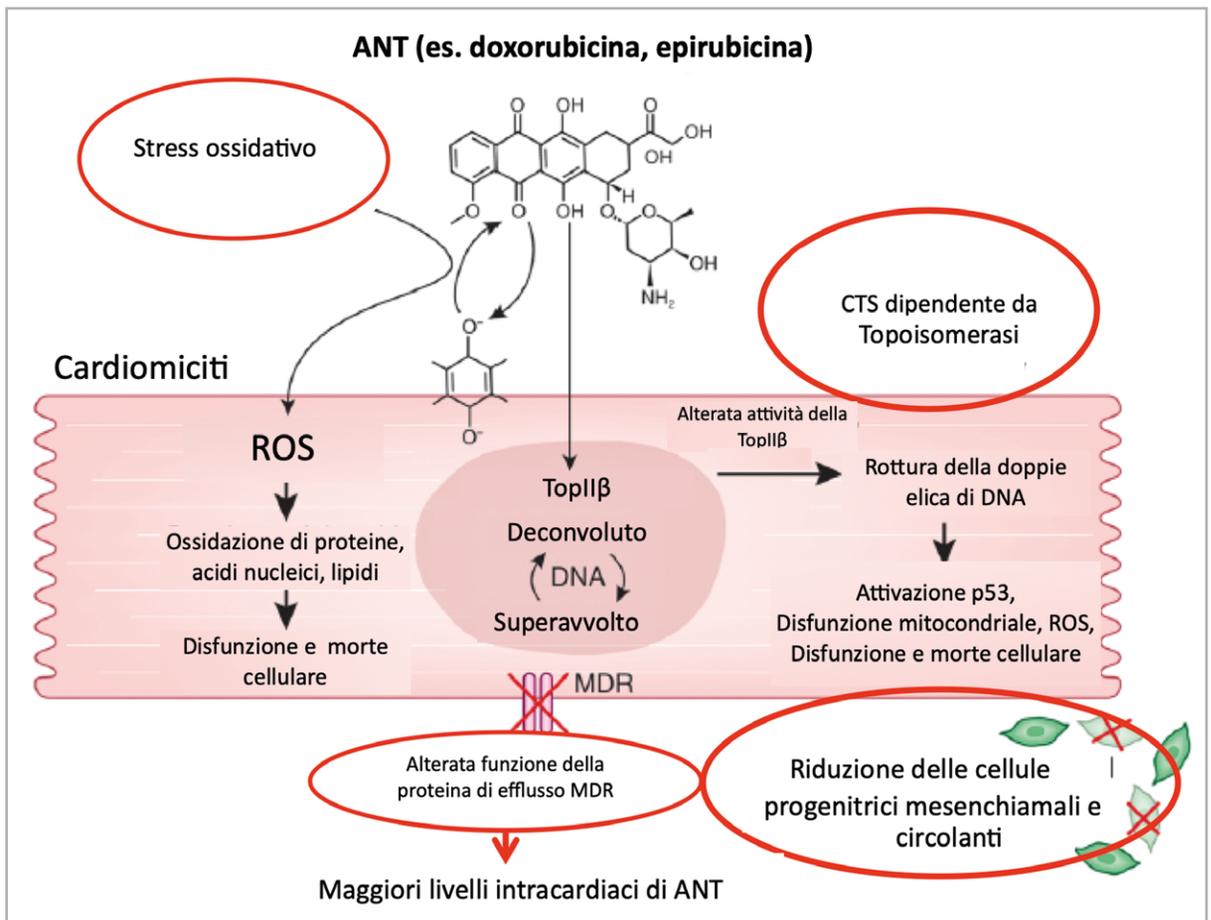


Figura 1. Meccanismi della CTS indotta da ANT

## 4.2.2. Agenti alchilanti (terapie a base di derivati del platino)

Gli agenti alchilanti, come i derivati dal platino e i composti a base di mostarde azotate (ciclofosfamide e ifosfamide), sono tra i più antichi farmaci antitumorali.

La ciclofosfamide è un profarmaco che deve essere metabolizzato nel fegato per diventare attivo. Una volta convertita nella sua forma attiva, attacca il DNA, sia delle cellule tumorali che di quelle sane, anche se le cellule tumorali sono generalmente più vulnerabili a questo tipo di danno. La CTS indotta dalla ciclofosfamide include versamenti pericardici, miocardite, pericardite e IC (irreversibile nel 25% dei casi a dosi  $\geq 1,55$  g/m<sup>2</sup>/giorno). La DVS si sviluppa nel 7%-28% dei pazienti, per lo più in base alla dose. Fattori di rischio noti includono dosi elevate, età avanzata, terapie combinate con altri farmaci oncologici ed RT mediastinica. A dosi standard (<1000 mg/mq), non comporta particolari disturbi all'apparato CV; ad alte dosi, invece, può determinare una necrosi massiva dell'endotelio capillare con un quadro di pericardite-miocardite emorragica, talvolta mortale.

Carboplatino, oxaliplatino e cisplatino, derivati dal platino, sono ampiamente utilizzati in protocolli di CHT e risultano associati a diverse manifestazioni di CTS. Essi rivelano un particolare tropismo verso l'apparato vascolare, causando un ampio spettro di effetti avversi, quali vasospasmo, EP, TVP ed AOP. Ad esempio, pazienti sopravvissuti al cancro testicolare a seguito di protocolli terapeutici contenenti cisplatino hanno mostrato un rischio significativamente più elevato di patologie vascolari rispetto alla popolazione generale<sup>11</sup>. IMA e SC sono rari, con un'incidenza del 2%.

Il cisplatino blocca la trascrizione e la replicazione del DNA grazie al cross-linking con il DNA. I meccanismi alla base degli eventi avversi CV indotti dal cisplatino sono complessi e non completamente compresi: è noto che il cisplatino genera ROS, che compromettono il sistema di difesa antiossidante della cellula, causando stress ossidativo, alterazione dell'omeostasi ionica e dello stato energetico della cellula, disfunzione mitocondriale, che culmina in disfunzione endoteliale e IC. Sono stati inoltre proposti meccanismi aggiuntivi, tra cui la produzione di metaboliti tossici del cisplatino, il danno del DNA mitocondriale, la produzione di fattori infiammatori, che portano all'attivazione della cascata delle caspasi e all'apoptosi dei cardiomiociti e delle cellule endoteliali<sup>12</sup>.

Gli effetti avversi dei derivati del platino possono comparire sia in acuto, durante la somministrazione del farmaco, che a distanza di tempo, quando i pazienti risultano particolarmente esposti al rischio di CAD.

Il cisplatino è raramente associato all'insorgenza di IC. Peraltro, in pazienti con FRCV e/o MCV pre-esistente, a seguito della somministrazione del farmaco con grandi volumi di liquidi, in ragione di un alto rischio di tossicità renale, si fa concreto il rischio di DVS, fino alla comparsa di SC manifesto<sup>12</sup>. La CTS può verificarsi fino a 20 anni dopo il trattamento, con un'incidenza del 6%-33%.

## 4.1.3. Antimetaboliti

Le fluoropirimidine, come il 5-FU ed il suo profarmaco orale capecitabina, sono componenti fondamentali di molti regimi chemioterapici utilizzati, principalmente, per le neoplasie gastrointestinali e per il carcinoma avanzato della mammella<sup>13</sup>. Sono analoghi delle basi azotate pirimidiniche ed esercitano la loro attività antitumorale inibendo la timidilato sintasi e, quindi, la proliferazione cellulare.

La CTS indotta dalle fluoropirimidine, riportata per la prima volta nel 1969, è un effetto collaterale infrequente, ma potenzialmente letale. Attualmente, il 5-FU è il secondo farmaco chemioterapico più spesso associato con CTS, dopo le ANT, con una incidenza del 1,2%-4,3%, specialmente se utilizzato in infusione continua e in trattamenti combinati con cisplatino<sup>14</sup>.

Un vasto spettro di effetti avversi è imputabile al 5-FU, dal vasospasmo alla trombosi coronarica, al danno diretto sul miocardio. Il vasospasmo coronarico può essere endotelio-dipendente, per una disfunzione endoteliale indotta direttamente dal farmaco, o indipendente dall'endotelio e, invece, associato alla disfunzione del muscolo liscio vascolare<sup>14</sup>.

I meccanismi della tossicità vascolare si riconducono, principalmente, alla riduzione della sintesi di NO, che favorisce la vasocostrizione e, quindi, la disfunzione vascolare. Il danno endoteliale diretto da 5-FU è associato con un aumento dello stress ossidativo, per sovra-produzione di ROS, perossidazione lipidica e riduzione dei livelli di glutazione. Le cellule cardiache, ricche di mitocondri, sono particolarmente vulnerabili a questi insulti. Studi sugli animali hanno dimostrato che il 5-FU riduce l'attività degli enzimi antiossidanti come la superossido dismutasi e la glutazione perossidasi, mentre aumenta l'attività della catalasi ed i livelli di malondialdeide, un marcatore di stress ossidativo.

La lesione vascolare, osservata nei conigli, consiste in accumulo di piastrine e formazione di fibrina, preconditione, insieme con l'aumento del fattore di von Willebrand, dell'effetto trombogenico del 5-FU, nonché di una sua attività pro-coagulante, un problema pre-esistente alla terapia nei pazienti oncologici.

Anche in presenza di un endotelio intatto, la disfunzione del muscolo liscio vascolare da 5-FU può causare vasocostrizione tramite l'attivazione della PK-C, come dimostrato in vitro su anelli aortici di coniglio. Inoltre, il 5-FU accresce i livelli di agenti vasocostrittori, quali l'endotelina-1 e l'urotensina-2.

Studi pre-clinici hanno suggerito che lo stress ossidativo e la disfunzione mitocondriale causati dal farmaco possono produrre il danno degli acidi nucleici, interferendo con la loro sintesi ed attivare percorsi di apoptosi o necrosi delle cellule endoteliali e dei miociti.

Un ulteriore aspetto della tossicità da 5-FU è riconducibile ai composti attivi prodotti dal suo stesso metabolismo, che si accumulano nei tessuti. Tali composti tossici interferiscono con il ciclo di Krebs, con aumento dei livelli di alfa-fluoro-beta-alanina, un precursore del fluoroacetato, come osservato in un caso clinico in cui un paziente ha manifestato dolore precordiale e BBdx<sup>14</sup>.

La CTS potrebbe, infine, essere collegata al metabolismo energetico degli eritrociti. Un rapido aumento nel consumo di O<sub>2</sub> altera il metabolismo dei fosfati, mentre la riduzione dei livelli di ATP ne compromette la struttura e conduce a fenomeni come l'echinocitosi irreversibile ed un aumento della fluidità della membrana. Questo processo riduce la capacità degli eritrociti di trasportare O<sub>2</sub>, causando danni ischemici negli organi metabolicamente attivi, come il cuore.

Le fluoropirimidine inducono vari effetti CV avversi, tra cui angina pectoris, palpitazioni, anomalie ECG di tipo ischemico, ipertensione arteriosa, STT e, meno frequentemente, IMA (anche a coronarie indenni) e SC<sup>4,13-17</sup>. Tossicità più rare includono miocardite, aritmie, AP (fenomeno di Raynaud e ictus ischemico)<sup>18</sup>.

Il riconoscimento tempestivo della CTS indotta dalle fluoropirimidine è cruciale: somministrazioni ripetute possono causare danni permanenti ed anche la morte<sup>17</sup>. L'incidenza dell'ischemia miocardica varia a seconda della dose e della via di somministrazione e può raggiungere il 10%<sup>19</sup>. Il dolore toracico e le alterazioni ischemiche all'ECG si manifestano solitamente a riposo (meno tipicamente durante l'esercizio fisico) entro pochi giorni dalla somministrazione del farmaco e, talvolta, persistono anche dopo la cessazione del trattamento. Il rischio di CTS associata alla terapia con fluoropirimidine aumenta notevolmente nei pazienti con FRCV e pre-esistente CAD<sup>17</sup>.

## 4.1.4. Inibitori dei microtubuli

### 4.1.4.1. Taxani

I taxani (paclitaxel, docetaxel e cabazitaxel) devono il loro nome alla corteccia del tasso del Pacifico, dalla quale furono originariamente isolati. Sono agenti antitumorali che esercitano il loro principale meccanismo d'azione attraverso l'inibizione del fuso mitotico. I taxani non solo si legano ai microtubuli, ma, impedendone la depolimerizzazione, ne promuovono l'assemblaggio e li rendono disfunzionali (Figura 2). Essi sono ampiamente utilizzati nel trattamento di diversi tipi di cancro, quali i carcinomi ovarico, mammario, polmonare, esofageo e vescicale<sup>20</sup>.

I taxani inducono CTS principalmente legandosi alla tubulina, a sua volta legata alla guanosina difosfato. In tal modo, essi inibiscono la polimerizzazione e la depolimerizzazione dei microtubuli, inducono la cellula in uno stato di stallo nella fase del ciclo cellulare G2/M2 e compromettono la divisione cellulare<sup>21</sup>.

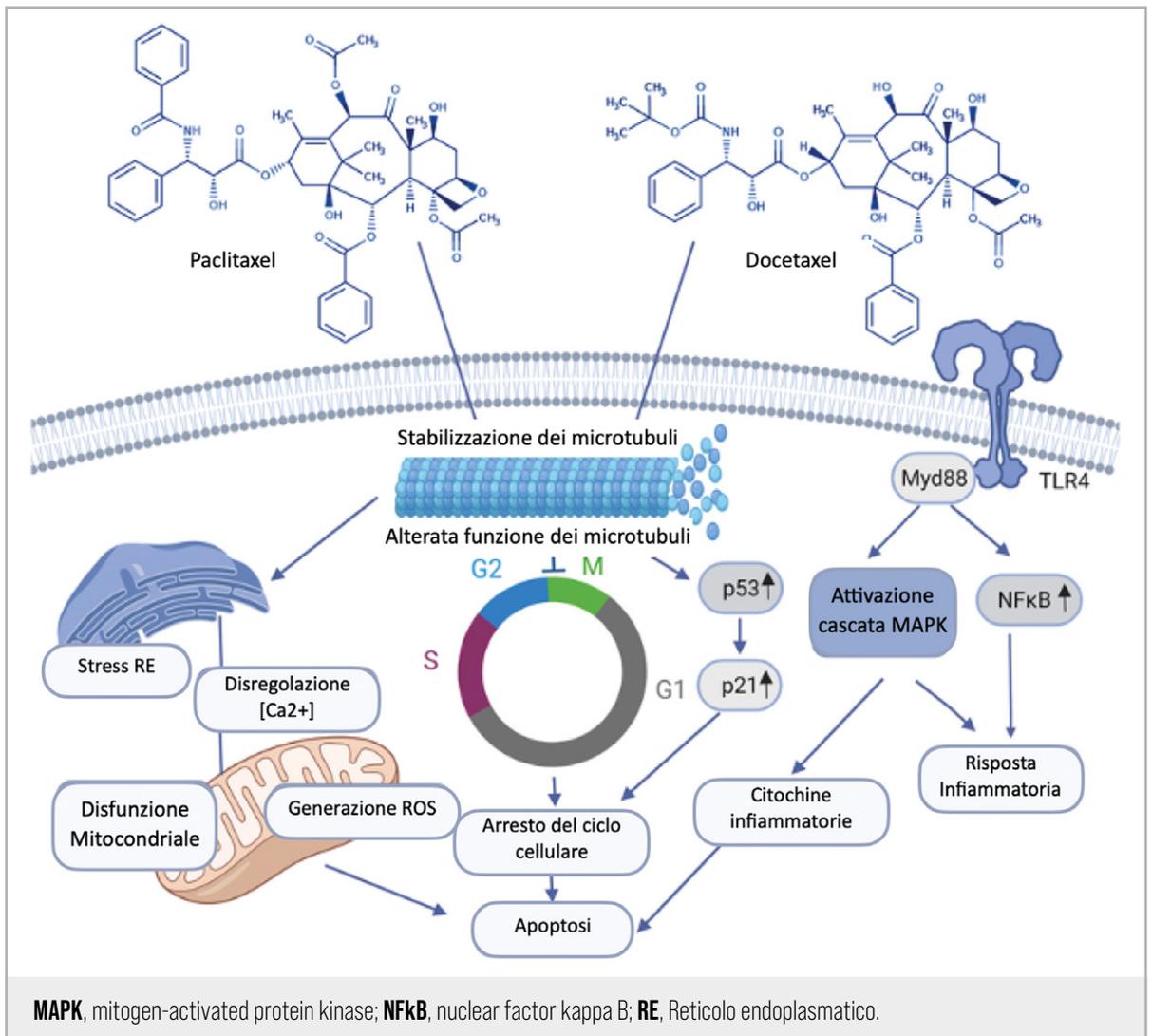
L'uso estensivo dei taxani ha sollevato preoccupazioni sulla loro CTS, che può manifestarsi sotto forma di aritmie (es. torsioni di punta indotte da un prolungamento del QTc), variazioni pressorie, ischemia miocardica, trombosi o DVS. Questi effetti possono comparire durante o dopo il trattamento, anche a distanza di mesi o anni. L'IC, pur non evidenziando danni progressivi a lungo termine, può verificarsi in pazienti con DVS pre-esistente. La trombosi è un'altra complicanza possibile, probabilmente dovuta a cambiamenti nella funzione piastrinica<sup>21</sup>.

In monoterapia, la CTS dei taxani è solitamente lieve, con rari casi di anomalie nella conduzione cardiaca o ipotensione sintomatica. Tuttavia, in combinazione con ANT, essi aumentano la CTS, ritardando l'eliminazione urinaria delle ANT. Anche l'associazione con farmaci biologici può aumentare il rischio di CTS.

In dettaglio:

- Il paclitaxel si associa a disturbi del ritmo cardiaco, come bradicardia transitoria (fino al 29% dei casi) e, più raramente, a bradiaritmie gravi, attribuite al rilascio di istamina. Può anche causare tachicardia sinusale (26% dei casi) e prolungamento dell'intervallo QTc, aumentando il rischio di torsioni di punta. Anche il nab-paclitaxel può provocare anomalie ECG, nel 35% dei pazienti.

La FA è rara e studi preclinici suggeriscono che il paclitaxel potrebbe, piuttosto, prevenire questa aritmia, stabilizzando i microtubuli e riducendo lo stress ossidativo. Eventi gravi come l'IMA o l'arresto cardiaco, probabilmente causati da spasmi coronarici, possono verificarsi, ma raramente, durante la terapia con paclitaxel, specialmente nei pazienti a rischio CV elevato<sup>21</sup>.



**Figura 2.** Meccanismo d'azione dei taxani

L'ipotensione, causata da reazioni di ipersensibilità, è relativamente comune con questo farmaco, ma può essere ridotta con la premedicazione;

- il docetaxel stabilizza la tubulina, inibisce il VEGF ed esercita attività immunomodulatoria e proinfiammatoria. Il farmaco è noto per provocare ritenzione di liquidi, trattabile con corticosteroidi;
- il cabazitaxel si può rendere responsabile di aritmie, quali TV (1,6%) e FA (1,1%). Alcuni decessi per eventi cardiaci fatali sono stati segnalati, ma non è stata trovata una chiara associazione di causa ed effetto con il trattamento<sup>21</sup>.

#### 4.1.4.2. Alcaloidi della vinca

Il secondo gruppo di agenti che agiscono sui microtubuli sono gli alcaloidi della vinca, come la vincristina, dal nome latino pervinca, originariamente estratti dalle foglie di quella pianta in Madagascar. Essi destabilizzano i microtubuli e ne causano la depolimerizzazione. Possono indurre ipertensione arteriosa ed ischemia, grazie alla loro azione vasospastica<sup>21</sup>.

### 4.1.4.3. Gli alcaloidi

Metaboliti secondari caratterizzati da un elevato livello di alcalinità dei composti estratti rappresentano il terzo gruppo di questo raggruppamento di farmaci. Essi portano ad una significativa disfunzione neuronale e a successive neuropatie periferiche, perdita dei riflessi tendinei profondi, paralisi dei nervi cranici (in particolare del VI nervo cranico, l'abducente).

Lo spettro degli effetti avversi di questi composti è vasto: atrofia e paresi dei muscoli estensori, depressione, convulsioni e psicosi allucinatorie. La disfunzione sensoriale e motoria generalizzata può persistere indefinitamente dopo la conclusione della terapia.

### 4.1.5. Terapie anti-HER2

Le terapie anti-HER2 (Erb2 nei roditori) rappresentano un caposaldo del trattamento delle pazienti con tumore della mammella invasivo HER2-positivo, sia in fase iniziale che metastatica.

In ambito neoadiuvante e/o adiuvante, i farmaci attualmente approvati sono trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine e neratinib. Nel caso di tumore metastatico, invece, sono stati attualmente approvati trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine, tucatinib e trastuzumab deruxtecan<sup>22-24</sup>.

Il trastuzumab viene utilizzato anche in pazienti con adenocarcinomi gastrici metastatici che sovra-esprimano HER2 in combinazione con CHT a base di platino e capecitabina o 5-FU.

HER2 appartiene alla famiglia dei recettori del fattore di crescita epidermico umano ed è il target di molecole come trastuzumab, ado-trastuzumab, lapatinib e pertuzumab. Trastuzumab e pertuzumab sono anticorpi monoclonali che legano il recettore ai domini extracellulari mentre lapatinib è un TKI.

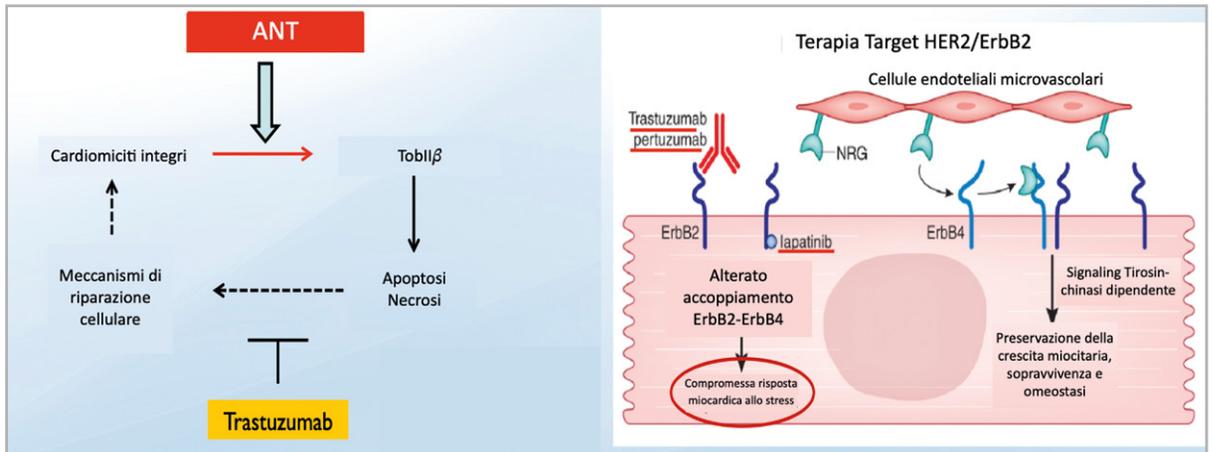
L'utilizzo delle terapie anti-HER2 comporta un rischio di CTS lieve-moderato.

Nei topi con sovra-espressione cardiaca di ErbB2, sono stati osservati livelli inferiori di ROS e una minore mortalità dei miociti; inoltre, i cardiomiociti H9C2 modificati per esprimere ErbB2 mostrano una ridotta tossicità cellulare dopo il trattamento con doxorubicina. Nei topi con delezione specifica di ErbB2 nei ventricoli, viceversa, si osservano dilatazione delle camere cardiache, assottigliamento delle pareti e diminuzione della contrattilità, con cardiomiociti più sensibili alla morte cellulare indotta dalla doxorubicina. Analogamente, topi privi del gene della neuregulina-1, il ligando ed attivatore endogeno di ErbB2, presentano un peggioramento della funzione sistolica VS e della sopravvivenza<sup>22</sup>.

Gli studi clinici nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario hanno riportato una DVS nel 7,1%-18,6% ed una IC congestizia nell'1,7%-4,1% dei pazienti trattati con trastuzumab, con incidenze potenzialmente più elevate nella pratica clinica<sup>24</sup>.

L'inibizione del percorso di sopravvivenza NRG-1/HER2 spiegherebbe quindi l'aumentata CTS osservata nella combinazione di ANT (come la doxorubicina) e farmaci anti-HER2 (come trastuzumab), che, pur migliorando l'efficacia antitumorale, causano effetti di CTS più pronunciati rispetto a ciascun trattamento somministrato singolarmente (Figura 3).

Tuttavia, la CTS del trastuzumab differisce da quella delle ANT: per trastuzumab, non esiste una correlazione diretta tra dose cumulativa e rischio di CTS e gli effetti



**Figura 3.** Meccanismo della CTS indotta da anticorpi anti-HER2 (trastuzumab) mediante inibizione NRG-1/HER2

collaterali tendono ad essere reversibili, una volta interrotta la terapia oncologica o avviata quella cardioprotettiva, con beta-bloccanti o ACEi. Inoltre, solo alcune delle pazienti trattate con trastuzumab presentano CTS, suggerendo una predisposizione genetica e/o un'interferenza dell'assetto ormonale ovarico. Questa informazione è clinicamente rilevante poiché la terapia combinata di ANT ed anticorpi monoclonali diretti contro HER2 è attualmente lo standard per le pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo<sup>24</sup>.

Oltre a trastuzumab, sono stati sviluppati altri farmaci mirati contro HER2, tra cui il trastuzumab emtansine, il trastuzumab deruxtecan e il pertuzumab. Anche se i dati sulla CTS di questi nuovi agenti sono ancora limitati, le evidenze disponibili suggeriscono che potrebbero presentare un rischio di CTS inferiore rispetto a quello del trastuzumab.

Quando l'inserimento di CHT con ANT è necessario nel setting neo-adiuvante, è opportuno adottarne un uso sequenziale, con ANT seguite dai taxani e dagli agenti anti-HER2, poiché questa modalità ha dimostrato di ridurre significativamente l'incidenza di CTS rispetto all'uso concomitante, precedentemente adottato<sup>25-29</sup>. È noto, infatti, che le terapie anti-HER2 possono portare, nel 15%-20% dei pazienti, a DVS asintomatica e, in soggetti ad alto e altissimo rischio o in caso di inadeguato follow up CV, a SC conclamato.<sup>30-32</sup>

### 4.1.6. Ormonoterapia

Il 65%-70% delle pazienti con cancro della mammella in stato iniziale o metastatico, positivo ai recettori ormonali, viene sottoposto a terapia endocrinologica<sup>6</sup>.

Nel cancro precoce della mammella, sono raccomandati i modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (tamoxifene, toremifene) o gli AI (letrozole, anastrozole o exemestane), tenendo in conto la presenza della menopausa, le comorbidità ed il rischio di recidiva della patologia.

Nello specifico, il tamoxifene si lega all'ER al posto degli estrogeni stessi, determinando un'azione opposta a quella degli ormoni, cioè inibendo la proliferazione cellulare. Non tutte le donne affette da carcinoma della mammella possono beneficiare dell'ormonoterapia: sono candidate al trattamento soltanto quelle la cui neoplasia

presenta espressione dei recettori ormonali (ER e recettori del progesterone).

Nei pazienti trattati con tamoxifene è stato riscontrato un aumento significativo della frequenza di TEV<sup>33,34</sup>, per cui il farmaco è controindicato nei soggetti con elevato rischio trombotico.

I meccanismi d'azione che potrebbero spiegare l'attività trombogenica venosa del tamoxifene non sono completamente noti, ma la riduzione dei livelli di antitrombina III e proteina C sembrerebbero quelli più accreditati.

In modelli sperimentali, è stato osservato che sia il tamoxifene che il toremifene, quando somministrati ad alte dosi, possono indurre un prolungamento dell'intervallo QTc<sup>35,36</sup> mediante l'inibizione diretta del potassio rettificatore ritardato (IKr) ad attivazione rapida. Il significato clinico di questo effetto avverso è tuttavia limitato, poiché nelle pazienti trattate con la dose standard di tamoxifene di 20 mg/die questo effetto non è stato rilevato.

Gli AI, insieme con gli inibitori CDK 4 e 6, sono raccomandati come terapia di prima o seconda linea nei pazienti con neoplasia mammaria metastatica positivi a recettori ormonali ed HER2-negativi. Questi farmaci aumentano il rischio di Smet, IC ed IMA<sup>35</sup>. In particolare, il trial ATAC (arimidex e tamoxifene da soli o in combinazione) ha dimostrato che le pazienti trattate con anastrozolo e con pre-esistente storia di CAD cronica presentavano una maggiore incidenza di nuovi eventi CV (17% vs 10%) e di aumento dei livelli di colesterolo (9% vs 5%) rispetto alle pazienti trattate con tamoxifene. Similmente, nel trial 1-98 BIG (Breast international group) l'IC ricorreva significativamente più spesso nelle pazienti trattate con letrozolo rispetto a quelle trattate con tamoxifene<sup>37</sup>. Infine, due metanalisi di ampie dimensioni hanno rivelato che una durata maggiore del trattamento con AI si correla in modo diretto con maggiori rischi di sviluppo di MCV<sup>38,39</sup>. La Smet è associata a caratteristiche infiammatorie e pro-trombotiche e potrebbe essere un importante collegamento tra ormonoterapia, CTS ed aterosclerosi accelerata nei sopravvissuti al cancro. Studi sugli animali hanno dimostrato che l'aromatasi è altamente presente nel sistema CV, specialmente a livello endoteliale e muscolare liscio, potendo così giustificare l'effetto CV apparentemente sfavorevole di tali farmaci. Inoltre, gli AI portano all'inibizione della sintesi di estrogeni, con conseguente minore produzione di NO e ridotto effetto protettivo contro l'ischemia e l'ipertensione arteriosa. Per quanto concerne il profilo dislipidemico, l'ipercolesterolemia indotta dagli AI è dovuta al venir meno dell'azione degli estrogeni sull'omeostasi del metabolismo lipidico. Gli estrogeni sono essenziali per la produzione epatica del recettore ApoB100/ApoE, che elimina il colesterolo delle LDL-C dal fegato ed è responsabile della conversione del colesterolo in acido colico, aumentando l'attività della 7 $\alpha$ -idrossilasi epatica e diminuendo l'attività della lipasi epatica per mantenere la sotto-frazione del colesterolo HDL<sup>238</sup>.

L'aumento del rischio di TEV, ipercolesterolemia e MCV deve essere discusso con le pazienti prima del trattamento, illustrando, però, al contempo, l'assoluto beneficio del prevenire la recidiva del tumore della mammella rispetto all'accresciuto rischio CV<sup>35</sup>.

### **4.1.7. Inibitori delle CDK 4 e 6**

Gli inibitori delle CDK 4 e 6 (noti anche come inibitori delle cicline) rappresentano una nuova classe di farmaci a bersaglio molecolare, specificamente progettati per agire su proteine coinvolte nella regolazione della progressione del ciclo cellulare.

I farmaci attualmente approvati sono palbociclib, ribociclib e abemaciclib, tutti e tre inibitori reversibili e selettivi delle CDK 4 e 6<sup>40</sup>.

I tre farmaci sono attualmente approvati per il carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali e HER2-negativo, in associazione ad un AI e in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente. Essi garantiscono un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione e, in alcuni studi, della sopravvivenza totale.

Gli inibitori delle CDK 4 e 6 sono considerati generalmente tollerabili e sicuri dal punto di vista CV, fatta eccezione per la possibilità, in particolare per il ribociclib, di indurre prolungamento del QTc<sup>35,40</sup>, documentato in protocolli di fase III con il monitoraggio ECG di routine<sup>41-48</sup>. Per spiegare questo effetto sono stati ipotizzati tre meccanismi: interazione farmaco-farmaco, dovute all'inibizione da parte di ribociclib del CYP450 3A4, inibizione dei canali del potassio hERG o modulazione dell'espressione di uno o più geni come KCNH2, SCN5A e SNTA1.

Tuttavia, studi preclinici suggeriscono che gli inibitori delle cicline producano ulteriori effetti CV diretti, oltre le alterazioni dei canali ionici, quali infiammazione vascolare e rimodellamento del VS, nonché una riduzione della via PI3/AKT, associata a rischio CV. Studi clinici retrospettivi indicano che donne trattate con inibitori di CDK 4 e 6 possano essere a rischio aumentato di eventi CV, tra cui ipertensione arteriosa, FA/flutter atriale e IC/SC, ma non è possibile distinguere una possibile, diretta CTS dall'effetto di altri fattori confondenti, come condizioni generali ed altre terapie oncologiche.

Allo stato delle conoscenze, il rapporto rischio/beneficio associato alla terapia con ribociclib dovrebbe essere discusso da un team multidisciplinare in pazienti che presentino un prolungamento del QTc pre-trattamento o che abbiano un significativo rischio di svilupparlo. Inoltre, andrebbe evitata l'associazione del farmaco con altri composti che inducano, a loro volta, il prolungamento del QTc, come il tamoxifene e/o con potenti inibitori del CYP450 3A4<sup>48</sup>.

### **4.1.8. Inibitori di ALK-EGFR**

Gli inibitori di ALK possono rendersi responsabili di varie tipologie di complicanze CV. L'effetto collaterale più comune è la bradicardia, che può palesarsi con affaticamento, vertigini, fino alla sincope. Nei casi più gravi può essere richiesta l'applicazione di un pacemaker.

In una recente metanalisi, l'incidenza di bradicardia su 1737 pazienti a cui era stato prescritto un inibitore di ALK era 8% a 1.26 anni. Dal punto di vista meccanicistico, l'effetto bradicardizzante del farmaco potrebbe essere il risultato di interazioni farmacologiche sul CYP450 3A4<sup>49</sup>. Tutti gli inibitori di ALK studiati, crizotinib, alectinib, brigatinib e lorlatinib, hanno prodotto la stessa incidenza di bradicardia. Tutti hanno un'incidenza di vertigini, come sintomo potenzialmente espressivo di bradicardia, significativamente più alta rispetto alla CHT classica<sup>49</sup>. In un altro studio, effettuato con il solo alectinib, si è verificata un'incidenza di bradicardia molto più alta, di circa il 42%<sup>50</sup>.

Un ulteriore effetto collaterale di questi farmaci è il prolungamento dell'intervallo QTc, comune a tutti i componenti della classe e che può portare anche ad una TV con torsione di punta.

Anche l'ipertensione arteriosa è un effetto comune, legata all'inibizione di eNOS e riduzione della produzione di NO da parte dell'endotelio. È importante gestirla in maniera aggressiva, onde evitare complicanze come l'ictus e l'IC.

L'iperglicemia si verifica con tutti gli inibitori di ALK e può evolvere, se non corretta, in franco DM. Il meccanismo d'azione sul metabolismo del glucosio è rappresentato dall'apoptosi delle cellule beta del pancreas indotta dagli inibitori di ALK attraverso l'attivazione del fattore nucleare kappa. La dislipidemia, invece, si verifica solo con il brigatinib ed il ceritinib<sup>52</sup>.

I singoli inibitori ALK-EGFR possono produrre diversi effetti sul sistema CV.

**Alectinib** può indurre frequentemente bradicardia sinusale, con incidenza  $\geq 10\%$  e sovente prolungamento dell'intervallo QTc ed ipertensione arteriosa (per entrambi dall'1% al  $< 10\%$  di incidenza). Il regolare monitoraggio ECG e della pressione arteriosa sono cruciali durante trattamento con alectinib, per identificare sollecitamente e gestire eventuali alterazioni cardiache<sup>51</sup>.

**Brigatinib** è associato comunemente ad ipertensione arteriosa (incidenza  $\geq 10\%$ ) e, spesso, a prolungamento di QTc (1% -  $< 10\%$ ). Per i pazienti trattati con brigatinib è raccomandato il monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa ed un ECG di follow-up dopo 4 settimane dall'inizio della terapia, con controlli periodici ogni 3-6 mesi<sup>52</sup>.

**Ceritinib** può causare frequentemente iperglicemia, con incidenza  $\geq 10\%$  e dislipidemia ( $\geq 10\%$ ) e, comunemente, prolungamento di QTc (1% -  $< 10\%$ ). Per prevenire complicanze CV, occorre gestire i livelli di glucosio e colesterolo con controlli ogni 3-6 mesi<sup>53</sup>.

**Crizotinib** è noto per indurre bradicardia sinusale (molto comune,  $\geq 10\%$  di incidenza), prolungamento di  $\neg$ QTc (molto comune,  $\geq 10\%$ ), ipertensione arteriosa (comune, 1% -  $< 10\%$ ) e IC (non comune, 0.1% -  $< 1\%$ ). Anche se casi di IMA ed IC sono stati riportati solo sporadicamente in associazione con crizotinib, il monitoraggio ECG e della pressione arteriosa è essenziale<sup>54</sup>.

**Lorlatinib** può causare comunemente iperglicemia ( $\geq 10\%$  di incidenza), ipercolesterolemia ( $\geq 10\%$ ), ed ipertensione (1% -  $< 10\%$ ) e, sporadicamente, prolungamento di  $\neg$ QTc (0.1% -  $< 1\%$ ). È raccomandato, il monitoraggio regolare dei livelli di glucosio e colesterolo, così come della pressione arteriosa<sup>55</sup>.

### 4.1.9. EGFRi

Gli EGFRi hanno dimostrato importanti benefici in termini di sopravvivenza nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione dell'EGFR. L'osimertinib è quello maggiormente in uso, ma anche il più associato ad effetti CV avversi, quali il prolungamento di QTc, attraverso il blocco del canale del potassio hERG, FA, TEV, DVS e IC<sup>56</sup> (Figura 4). Il meccanismo attraverso il quale gli EGFRi possano promuovere la FA non è ben conosciuto; alcuni autori lo riconducono all'inibizione della via di signaling PI3K-AKT e all'attivazione di JAK/STAT e del RAAS, con conseguente fibrosi e rimodellamento atriale sinistro.

In uno studio su 123 pazienti con il carcinoma polmonare trattati con osimertinib, il 3,3% ha sviluppato IC o IMA, mentre l'11% ha avuto una significativa riduzione della FEVS<sup>57</sup>. I meccanismi sottendenti la DVS da osimertinib non sono, ad oggi, definiti.

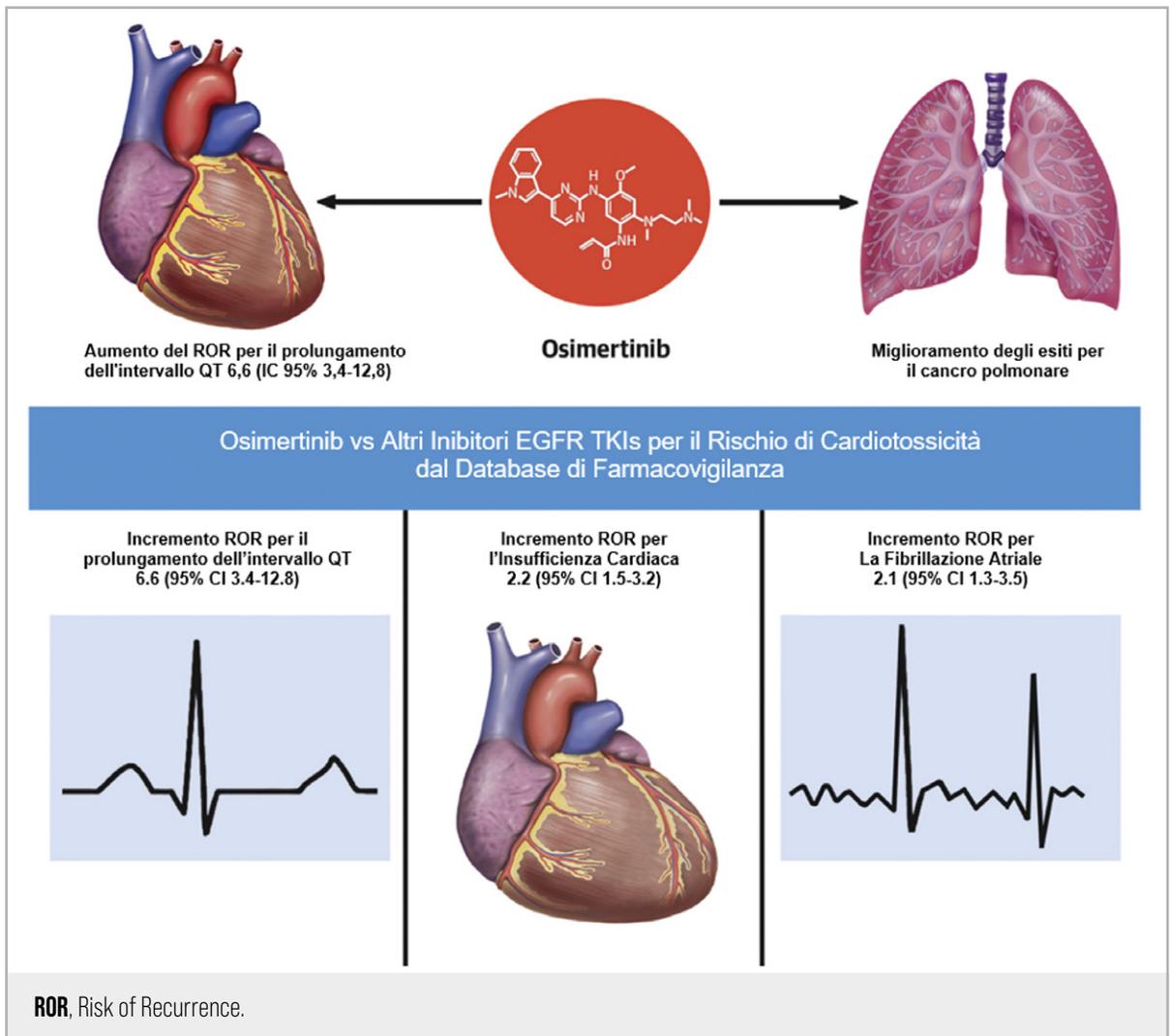


Figura 4. CTS associata a osimertinib

#### 4.1.10. VEGFi e VEGFRi multitarget

L'attivazione aberrante delle chinasi svolge un ruolo fondamentale, sia nello sviluppo di numerosi tipi di cancro che nell'omeostasi CV e metabolica. L'inibizione della via di segnalazione del VEGF può essere ottenuta tramite anticorpi monoclonali somministrati per via endovenosa, che agiscono contro il VEGF circolante, o con TKI a piccole molecole assunti per via orale che hanno come bersaglio i recettori del VEGF<sup>58</sup>. I VEGFi, definiti anche come inibitori dell'angiogenesi, sono utilizzati per il trattamento di numerosi tipi di cancro, come i carcinomi renale, tiroideo ed epatocellulare. Ma il loro impiego si associa a numerose complicanze CV<sup>59-63</sup> (Figura 5).

I VEGFi agiscono interferendo con il legame del VEGF al recettore o con la sua via di segnalazione a valle. L'interruzione della cascata del VEGF può causare effetti collaterali CV come ipertensione arteriosa, TE, DVS, IC ed alterazioni del microcircolo dovute a rarefazione capillare indotta da perdita di cellule di supporto, come i periciti. Queste alterazioni conducono a riduzione della capacità del cuore di

adattamento all'aumento del postcarico.

L'inibizione dell'attività di VEGF da parte dei farmaci anti-angiogenici avviene a diversi livelli: il bevacizumab blocca direttamente VEGF-A, mentre sunitinib e sorafenib inibiscono enzimi legati al recettore VEGF, ma anche altre chinasi. Questa interruzione riduce la produzione di NO e rilascia sostanze che aumentano il rischio di AOP<sup>59</sup>.

L'ipertensione è un effetto di classe e rappresenta l'evento avverso più frequente in corso di trattamento con VEGFi<sup>64</sup>. Con tutta evidenza, l'evento si correla al blocco del rilascio di NO e prostaciclina, con perdita del ruolo protettivo di VEGF su pressione sanguigna e cuore. Alcuni studi suggeriscono che l'ipertensione sia un marcatore dell'efficacia del trattamento, dimostrando una favorevole associazione tra l'aumento della pressione ed i miglioramenti nella sopravvivenza e nella progressione libera da malattia. Un'ipertensione di grado 3-4 ha un'incidenza dal 3% al 15%, si verifica entro poche ore o dopo giorni, è dose-dipendente e si risolve generalmente con la sospensione della terapia<sup>59,62,65-67</sup>. Il rischio è più elevato nei pazienti con ipertensione o MCV pre-esistente, in quelli sottoposti precedentemente a trattamento con ANT, di età avanzata o con storia di tabagismo, iperlipidemia e/o obesità<sup>68,69</sup>.

DVS e SC si riscontrano in una minoranza di casi nel contesto dei RCT<sup>70</sup>, ma più frequentemente nella pratica clinica<sup>71</sup>; entrambi sono spesso reversibili<sup>72</sup>. Studi dimostrano un aumento di cinque volte del rischio di SC di grado 3-4 nei pazienti con carcinoma mammario metastatico trattati con bevacizumab, specialmente dopo una pregressa CHT. Il trattamento con VEGFi può anche innescare eventi vascolari acuti, quali dissezione aortica, ictus, TEA (1,8%-3,8%), SCA/IMA (0,6%-1,5%) e TEV (5,2%-31%)<sup>73</sup>.

È stato descritto un prolungamento dell'intervallo QTc in corso di terapia con sunitinib, sorafenib e vandetanib<sup>74</sup>, raramente correlato a gravi eventi aritmici, se non nel caso di vandetanib<sup>75</sup>. Alcuni TKI a piccole molecole (es. sorafenib e sunitinib) possono provocare FA<sup>76</sup> e SC<sup>15,74,78</sup>. Vandetanib e sunitinib sono stati associati ad aumentata attività degli anticoagulanti orali per interferenza con il metabolismo di questi farmaci<sup>79</sup>.

#### **4.1.11. B-RAFi e MEKi**

I RAFi - vemurafenib, dabrafenib ed encorafenib - sono approvati per il trattamento del melanoma metastatico con mutazione BRAF V600. I MEKi - trametinib, cobimetinib, binimetinib e selumetinib - hanno egualmente dimostrato una significativa attività clinica nei pazienti affetti da melanoma con mutazione BRAF V600 e sono ora ampiamente utilizzati in combinazione con i RAFi.

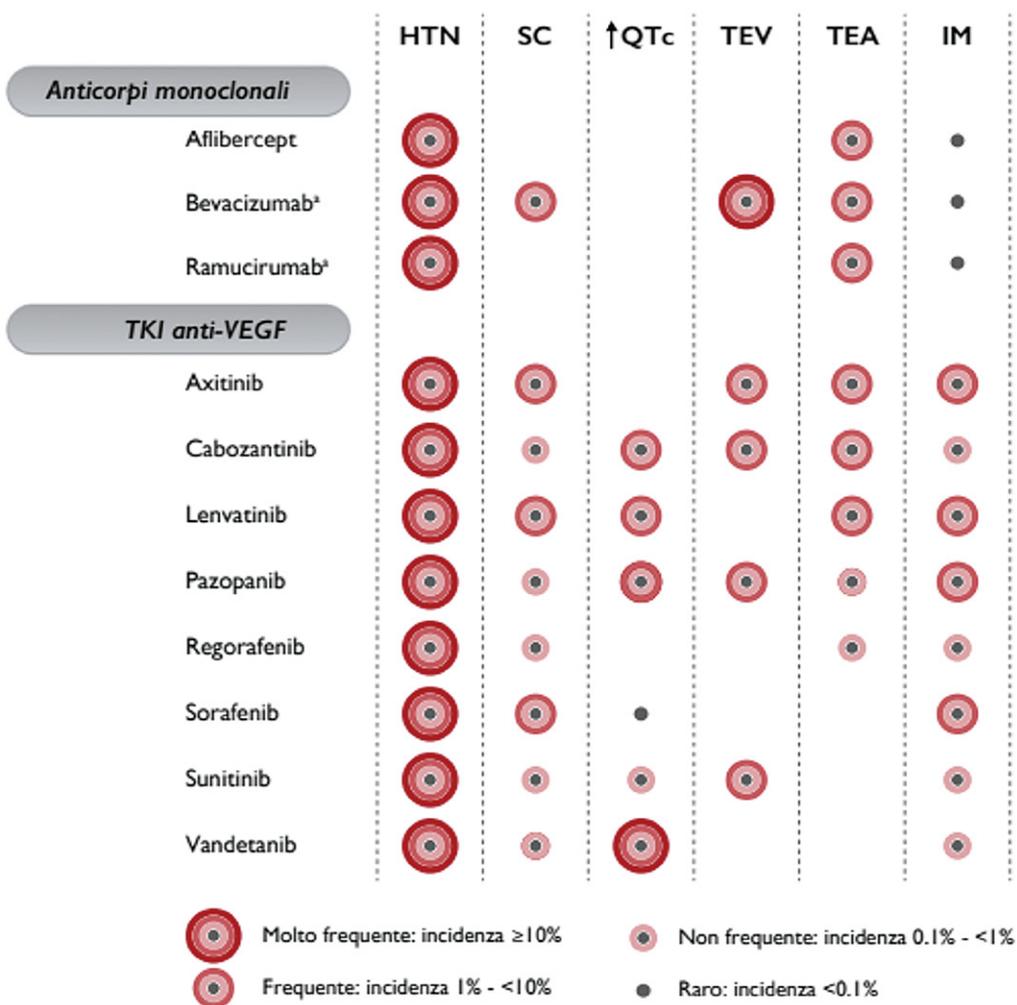
I principali effetti CV da tenere in considerazione (Figura 6) sono l'ipertensione arteriosa, l'EP e la DVS, correlati a tutte le combinazioni di RAFi e MEKi ed il prolungamento del QTc, associato esclusivamente alla co-somministrazione di cobimetinib e vemurafenib<sup>78,81</sup>.

Il trattamento con un RAFi, da solo o in combinazione con un MEKi, è associato ad un aumento del rischio di IMA e di FA<sup>83</sup>.

La maggior parte delle complicanze cardiache indotte dalla somministrazione di MEKi e RAFi sembrano essere attribuibile all'azione del MEKi, di cui il RAFi potenzia gli effetti tossici<sup>83-85</sup>. Coerentemente, tali complicanze sono risultate due volte più frequenti in caso di co-somministrazione di MEKi e RAFi rispetto alla terapia singola con il solo RAFi<sup>86</sup>.

I meccanismi che spiegano la DVS indotta dai RAFi e MEKi non sono state

## Manifestazioni di tossicità cardiovascolare correlata alla terapia con VEGFi



**IA**, ipertensione arteriosa. Bevacizumab: frequenza di IA 5-42% e 60-77% in associazione a erlotinib. Prima di iniziare il trattamento, deve essere istituito un adeguato controllo dell'IA pre-esistente. Ramucirumab: frequenza di IA 12-26% e 24-45% in associazione a erlotinib.

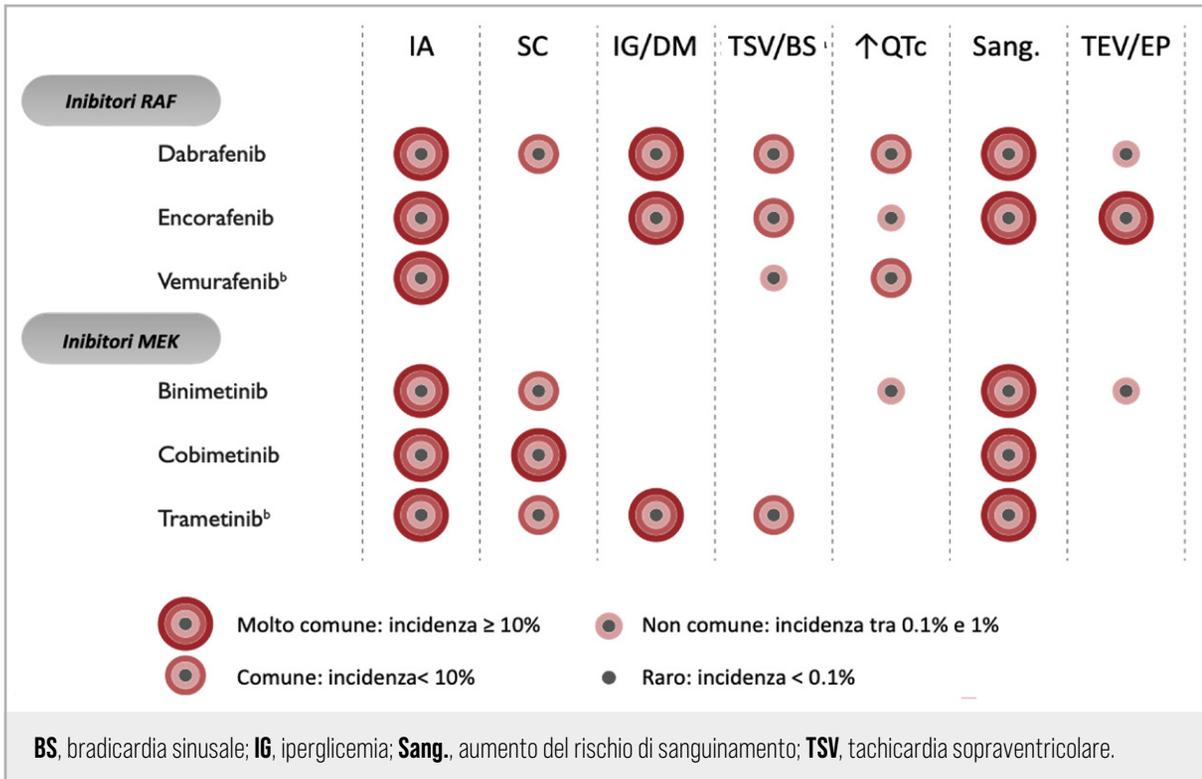
**Figura 5.** Manifestazioni di CTS correlata alla terapia con VEGFi<sup>68</sup>

ampiamente studiati, ma, verosimilmente, consistono nell'inibizione delle MAPK, cui consegue apoptosi, ipertrofia e rimodellamento. Nei modelli murini, i topi ERK null hanno dimensioni e funzione cardiache normali, ma sono più suscettibili a un successivo insulto cardiaco. Ciò supporta l'ipotesi secondo cui un secondo insulto, come ipertensione o ischemia, sia necessario per provocare una riduzione della FEVS dopo l'esposizione al B-RAFi/MEKi. Tale evidenza è coerente con il dato clinico per cui i pazienti affetti da cancro con patologia CV pre-esistente presentano una maggiore frequenza di eventi CV avversi in corso di trattamento con MEKi e RAFi; per essi è raccomandata la stratificazione del rischio di base<sup>78</sup>.

Inoltre, l'inibizione di MEK1/2 nelle CML porta a una riduzione della proliferazione

cellulare e di altri processi essenziali per l'angiogenesi. Ne consegue rarefazione del microcircolo cardiaco con ridotto adattamento all'aumento del post-carico cardiaco ed ipertensione arteriosa.

La DVS può manifestarsi in qualsiasi momento, dal primo mese di terapia a 2 anni dopo la fine del trattamento oncologico<sup>87</sup>.



**Figura 6.** CTS secondaria a trattamento con inibitori di RAF e inibitori di MEK

<sup>a</sup>Dabrafenib è correlato a SBr. Encorafenib a TSV. Vemurafenib causa raramente FA; Trametinib è correlato a bradicardia in alcune segnalazioni post-marketing. <sup>b</sup>Ledema periferico è molto comune

### 4.1.12. Inibitori di BCR-ABL

I TKI a piccole molecole agiscono contro la chinasi BCR-ABL, proteina codificata dal gene chimerico Bcr-Abl (cromosoma Philadelphia) risultato di una traslocazione bilanciata tra i cromosomi 9 e 22 e responsabile della crescita incontrollata delle cellule leucemiche anomale<sup>89</sup>.

Il primo TKI approvato per uso clinico nel 2001 fu imatinib<sup>90</sup>. La capacità di imatinib di inibire selettivamente l'attività della TK BCR-ABL ha rivoluzionato il panorama del trattamento della LMC, aprendo la strada allo sviluppo di una classe di terapie mirate e offrendo ai pazienti un'alternativa, meno tossica e più efficace, alla CHT e al trapianto di CSE. Tuttavia, la comparsa di fenomeni di resistenza all'imatinib, principalmente a causa di mutazioni nel gene BCR-ABL, ha reso necessario lo sviluppo di TKI di seconda (nilotinib, dasatinib e bosutinib)<sup>91</sup> e terza generazione (ponatinib)<sup>92</sup> che si sono dimostrati più rapidi e più efficaci di Imatinib nel raggiungere risposte molecolari profonde<sup>93</sup>.

Tuttavia, i TKI di seconda e terza generazione possono determinare eventi CV avversi<sup>94,95</sup>, dovuti all'inibizione di altre chinasi non coinvolte nella patogenesi della malattia tumorale (effetti off-target)<sup>96</sup>.

Dasatinib è associato ad IAP, SC e versamento pleuro-pericardico; nilotinib e ponatinib sono generalmente associati a eventi trombotici arteriosi, quali AOP, ischemia miocardica ed ictus, nonché ad un aumentato rischio cardiometabolico (dislipidemia e DM)<sup>97</sup>. I TKI BCR-ABL di seconda generazione, inoltre, possono indurre un prolungamento dell'intervallo QTc<sup>98,99</sup>. Imatinib e bosutinib sembrano essere i farmaci con il profilo CV più sicuro<sup>100</sup>.

La Tabella 1 riporta i principali eventi avversi CV, i possibili effetti positivi ed il meccanismo di azione degli inibitori della Bcr-Abl TKI.

### 4.1.13. BTKI

I BTKI (acalabrutinib, zanubrutinib e ibrutinib) sono impiegati per il trattamento di neoplasie dei linfociti B, nella proliferazione dei quali la BTK ha un ruolo centrale. La principale CTS di questa classe di farmaci è rappresentata dalla FA, peraltro associata all'impiego di ibrutinib molto più spesso che a quello degli altri TKI<sup>101</sup>. Studi sperimentali indicano che l'aritmogenicità di ibrutinib è almeno in parte riconducibile ad inibizione della chinasi Src nei cardiomiociti.<sup>102</sup> Ibrutinib determina anche una diatesi emorragica, secondaria a disfunzione piastrinica ed è stato associato allo sviluppo di ipertensione arteriosa.<sup>103</sup>

**Tabella 1.** Principali effetti CV collegati alla somministrazione di inibitori di BCL-ABL

Farmaco e utilizzo		Eventi cardiovascolari avversi										Effetti positivi	Meccanismo di azione
		IA	↑QTc	FA	SC	IG	DL	Peric-E	Pleu-E	IP	TOX VAS C		
Prima Generazione	<b>Imatinib</b> Leucemia mieloide cronica (LMC). Tumori stromali gastrointestinali. Sindrome da ipereosinofilia	●		●	●	●		●	●		●	Riduzione dell'ipertensione polmonare Riduzione dei valori glicemici Profilo cardiovascolare sicuro	Inibizione ABL, c-KIT, PDGFR (s α e β)
	<b>Dasatinib</b>	●	●		●		●	●	●	●	●		inibizione di BCRABL, SRC family (SRC,LCK,TEK,FYN) c-KIT, EPHA2, e PDGFR β
	<b>Nilotinib</b>	●	●	●		●	●	●		●	●		Inibizione di BCRABL, PDGF, c KIT, PDGFR,CSF-1R,DDR1
Seconda generazione	<b>Bosutinib</b> Nei pazienti resistenti o intolleranti agli altri TKI BCR-ABL		●					●	●	●			Inibizione B314CRABL1 t315I, Src
Terza generazione	<b>Ponatinib</b>	●		●	●	●	●	●	●	●	●		inibizione BCRABL t315I, VEGFR2, FGFR1; TIE2, FIt3, Src, PDGFRα, RKT

● Incidenza molto frequente ≥10% ● Incidenza frequente <10% ● Incidenza non frequente 0,1% <1% ● Incidenza rara <1%

DL, dislipidemia; Peric-E, versamento pericardico; Pleu-E, versamento pleurico; ToxVasc, tossicità vascolare (ictus, IMA, AOP)<sup>96,95</sup>.

## 4.1.14. PI ed immunomodulatori

Diverse classi di farmaci, utilizzabili in diverse combinazioni, sono state approvate per il trattamento del mieloma multiplo. Esse includono gli immunomodulatori, il desametasone, gli PI (bortezomib, carfilzomib e ixazomib) e gli anticorpi monoclonali (es. il daratumumab). Purtroppo, diversi studi di ampie dimensioni sull'utilizzo della terapia di combinazione nel mieloma multiplo hanno evidenziato un aumento del rischio di eventi CV avversi<sup>104-107</sup>.

I pazienti trattati con gli PI, farmaci diventati fondamentali per la terapia del mieloma multiplo di nuova diagnosi o recidivante<sup>102,103</sup>, soffrono per un'incidenza particolarmente elevata ed un'ampia varietà di comorbidità CV<sup>104,105</sup>: ipertensione arteriosa, IC<sup>112</sup>, SCA<sup>113</sup>, aritmie<sup>114</sup>, IAP<sup>115</sup> e TEV.

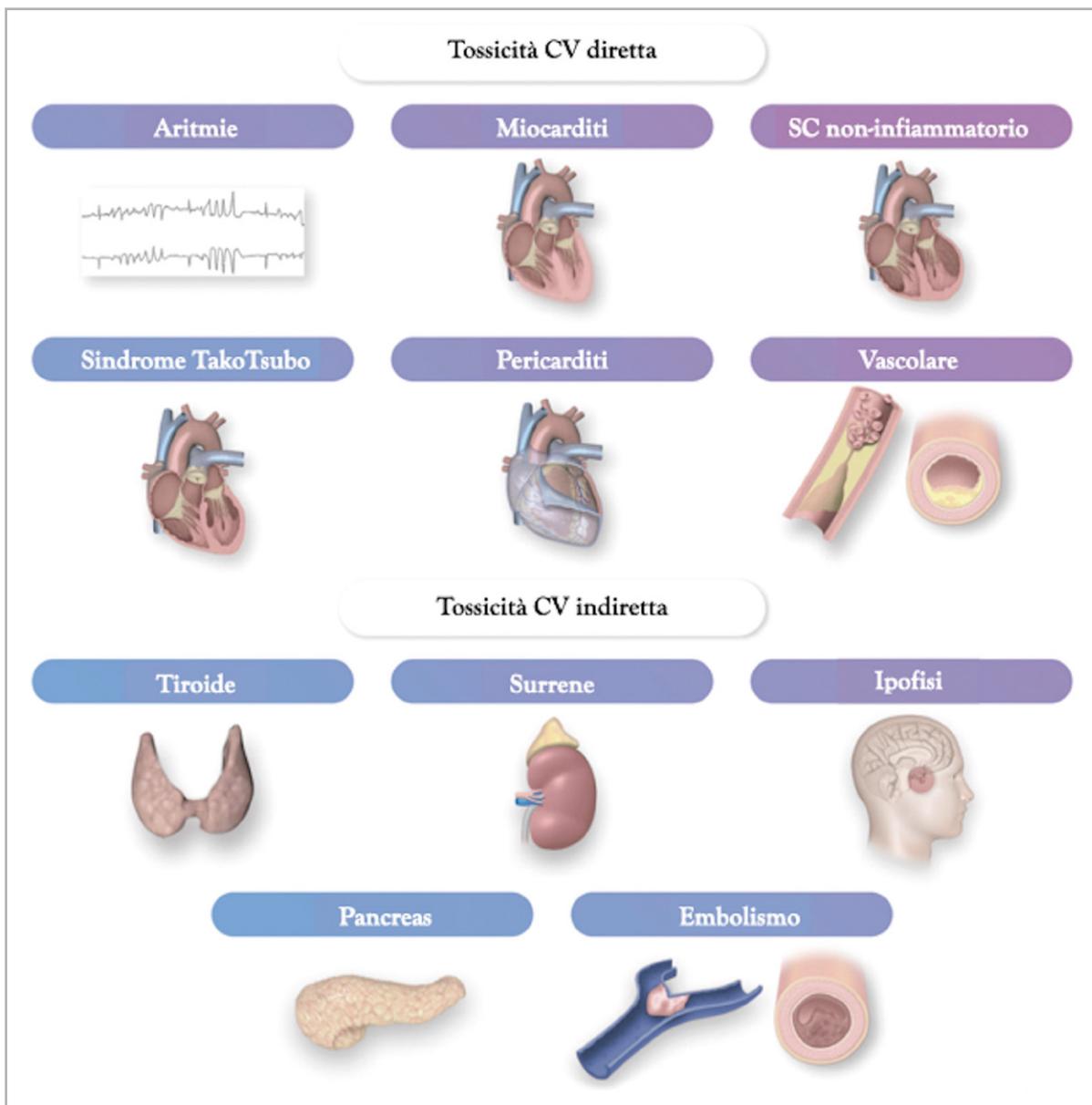
Bortezomib, carfilzomib e ixazomib si legano in modo competitivo al sito attivo del proteasoma ed esercitano CTS e tossicità vascolare alterando il sistema ubiquitina-proteasoma e, di conseguenza, il turnover proteico nelle cellule endoteliali e nei cardiomiociti. Questi effetti sono mediati dalla via mucopolina1-calcineurina-fattore di trascrizione EB-p62 che, a sua volta, induce l'attivazione della via autofagico-lisosomiale cardiaca. Inoltre, possono alterare il metabolismo nei mitocondri, riducendo il potenziale di membrana e la produzione di ATP, compromettendo la funzione contrattile nel cuore. La CTS è indotta dall'aumento dell'instabilità del proteoma e dalla mitostasi difettosa; questi effetti possono essere invertiti aumentando l'autofagia.

## 4.1.15. ICI

L'immunoterapia ha rappresentato una svolta epocale nel trattamento dei tumori, in particolare grazie allo sviluppo di farmaci che sfruttano il sistema immunitario per distruggere le cellule neoplastiche<sup>116</sup>. I CI sono proteine coinvolte nelle vie di regolazione delle cellule del sistema immunitario, sia di tipo attivatorio che inibitorio<sup>117</sup>. Tali vie costituiscono fisiologicamente meccanismi di cruciale importanza nella regolazione della risposta immune, al fine di evitare fenomeni di autoimmunità e limitare il danno tissutale in corso di risposta ad agenti patogeni. Tuttavia, questi meccanismi possono essere sfruttati dai tumori per favorire immuno-evasione ed immuno-resistenza<sup>118</sup> (vedi Cap. 3).

I farmaci immunoterapici attualmente impiegati nella pratica clinica sono gli ICI che, bloccando le vie inibitorie del sistema immunitario, riattivano la risposta immune antitumorale. Gli ICI includono anticorpi monoclonali che bloccano i freni o i regolatori di processi chiave del sistema immunitario, come la proteina 4 associata ai linfociti T citotossici (ipilimumab, tremelimumab), la proteina di morte programmata 1 (PD-1) (nivolumab, cemiplimab, pembrolizumab) e il ligando della proteina di morte programmata 1 (PD-L1) (atezolizumab, avelumab, durvalumab) espressi nelle cellule tumorali, con conseguente risposta immunitaria citotossica. Bloccando il legame dei CI alle rispettive proteine partner, gli ICI inibiscono il segnale di spegnimento, attivando i linfociti T e promuovendo l'eliminazione delle cellule tumorali.

Gli ICI sono generalmente meglio tollerati rispetto alle comuni CHT, ma il loro stesso meccanismo d'azione si traduce in un peculiare profilo di tossicità, caratterizzato dai cosiddetti eventi avversi immuno-correlati, potenzialmente diretti verso qualsiasi organo o apparato<sup>119,120</sup> (Figura 7).



**Figura 7.** CTS diretta e indiretta correlata agli ICI<sup>68</sup>

Gli effetti collaterali CV immuno-correlati degli ICI possono condurre a complicanze possibilmente letali, come la miocardite fulminante, le pericarditi, lo SC, le aritmie o l'IMA. Spesso ne consegue l'interruzione del trattamento<sup>121-123</sup>.

La miocardite da ICI è caratterizzata dall'infiltrazione miocardica di cellule T CD4+, CD8+ e macrofagi CD68+, responsabile della morte dei miociti, a somiglianza della miocardite linfocitaria. Un'ipotesi patogenetica si basa sulla reattività crociata tra antigeni tumorali e antigeni muscolari cardiaci o scheletrici, con i linfociti T che aggrediscono il miocardio. Possibili, ulteriori meccanismi sono a. l'aumento della citotossicità dei linfociti T, b. l'incremento di citochine infiammatorie (es. IL-1a, IL-2, IFNα2 e IL-17) derivanti dall'infiammazione amplificata dagli ICI, c. l'espressione

di PD-L1 nelle cellule endoteliali e nei cardiomiociti normali, che potrebbe indurre una risposta autoimmune attivata da anticorpi anti-PD-1, d. l'attivazione di auto-anticorpi pre-esistenti, che aggrediscono il tessuto sano, e. la presenza di infezioni latenti che potrebbero intensificarsi sotto l'effetto degli ICI, causando infiammazione tissutale<sup>124</sup>.

Le prime descrizioni di miocardite da ICI riguardarono casi con presentazione estremamente severa e mortalità anche fino al 50%<sup>124</sup>. La successiva, sempre crescente esperienza con l'uso di ICI e la valutazione sistematica di coorti di pazienti trattati hanno evidenziato come, non infrequentemente, la miocardite da ICI sia paucisintomatica o addirittura asintomatica e riconosciuta solo per alterazioni ECG e, soprattutto, aumento della concentrazione di cTn. Nel complesso, l'incidenza di miocardite in pazienti che ricevano ICI è pari a 1-1.5%<sup>125</sup>.

Gli eventi CV tardivi, oltre i 90 giorni, sono meno caratterizzati, ma generalmente presentano un rischio maggiore di IC su base non infiammatoria, aterosclerosi progressiva, ipertensione e mortalità<sup>126</sup>.

Molte altre espressioni di CTS sono state descritte durante la terapia con ICI: IMA, BAV, aritmie sopra-ventricolari e ventricolari, morte improvvisa, STT, IC su base non infiammatoria, ipercolesterolemia, pericardite, versamento pericardico, ictus ischemico e TEV<sup>127</sup>. Una metanalisi che includeva 32.518 pazienti in trattamento con ICI ha ben definito l'aumento del rischio di miocardite, malattie pericardiche, SC, dislipidemia, IMA ed ictus<sup>128</sup>.

Condizioni associate ad un rischio particolarmente elevato di CTS indotta da ICI includono la terapia combinata di due ICI (es. ipilimumab e nivolumab), la terapia combinata tra ICI ed altre terapie con potenziale CTS e i pazienti con eventi non CV correlati ad ICI o con pregressa CTS da trattamenti oncologici o con MCV<sup>129</sup>.

#### **4.1.16. CAR-T**

Le CAR-T sono cellule T umane geneticamente ingegnerizzate. La loro produzione prevede il prelievo di sangue periferico dal paziente e l'isolamento dei linfociti T tramite leucaferesi. I linfociti T vengono successivamente congelati e inviati alla struttura che si occupa della loro ingegnerizzazione: tramite vettore virale, viene aggiunto al DNA dei linfociti un gene ricombinante che permette di esprimere sulla superficie dei linfociti T una proteina, nota come CAR. I CAR-T diventano, così, in grado di riconoscere un antigene specifico presente sulle cellule tumorali e legarsi ad esse. Le CAR-T vengono quindi moltiplicate, congelate e inviate al centro per la somministrazione al paziente, precedentemente sottoposto a CHT linfodepletiva<sup>130,131</sup>. L'impiego delle CAR-T negli ultimi anni ha stravolto lo scenario dei trattamenti oncoematologici disponibili, migliorando in maniera sorprendente gli outcome di pazienti adulti e pediatrici.

Il loro impiego, tuttavia, è associato al rischio di eventi avversi, anche gravi, tra cui CRS, neurotossicità ed ipogammaglobulinemia<sup>131</sup>.

Studi recenti hanno mostrato, seppure con percentuali variabili tra l'uno e l'altro, che eventi CV avversi si manifestano con un'incidenza tra il 10% e il 20%. Tra i più ricorrenti risultano l'ipotensione profonda sintomatica, le aritmie, incluse FA e TV, la DVS, lo SC acuto e la morte per causa cardiaca<sup>130</sup>.

Le evidenze ad oggi disponibili suggeriscono che la CTS da CAR-T si verifica

principalmente nel contesto della CRS, ma i meccanismi patogenetici sottostanti rimangono in parte incompresi.

L'attivazione del sistema immunitario mediante terapie con cellule T porta a un aumento delle citochine e chemochine circolanti (IL-2, interferone alfa, IL-6, fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi) che hanno origine dalle stesse cellule infuse, dall'attivazione e dal reclutamento di altre cellule immunitarie locali (monociti, macrofagi, cellule dendritiche) e dalla lisi delle cellule tumorali mediata dalla terapia<sup>131</sup>. Tra le citochine, l'IL-6 sembra svolgere un ruolo chiave nella CTS associata a CAR-T<sup>132</sup>. IL-6 attiva la via di segnalazione gp130/STAT3 per promuovere stress ossidativo, che porta a disfunzione mitocondriale e ipertrofia cardiaca. L'aumento delle ROS aumenta anche l'apoptosi dei cardiomiociti. infine, IL-6 altera la gestione del Ca<sup>2+</sup> e riduce la contrattilità miocardica, causando potenzialmente disfunzione diastolica e aritmie<sup>133,134</sup>.

Questo quadro è alla base della CRS; una CRS grave, con perdita capillare, shock emodinamico distributivo e disfunzione multiorgano, induce stress CV e può determinare danno miocardico ed effetti deleteri sulla funzionalità cardiaca. Coerentemente, le complicanze CV più gravi sono appannaggio dei pazienti con CRS grave e/o con malattia CV pre-esistente<sup>135</sup>. Una metanalisi del 2023, che ha incluso 8 studi per un campione totale di 3567 pazienti, ha evidenziato che la CTS è associata alla CRS con una prevalenza del 18.7% (95% CI 0.107-0.315, P <0.01) e che una reazione avversa CV è maggiormente comune quando la CRS >2 (OR = 0.07, 95% CI 0.02-0.29, p <0.01)<sup>136</sup>.

È anche possibile che le CAR-T provochino un danno miocardico diretto. Uno studio ha impiegato cellule T ingegnerizzate mirate alla proteina MAGE-A3, associata al melanoma o mieloma multiplo. In due pazienti deceduti in seguito a miocardite fulminante, le autopsie hanno rivelato necrosi miocardica con infiltrazione di cellule T. In studi successivi in vitro la titina, una proteina dell'apparato contrattile dei cardiomiociti, è stata identificata come probabile antigene. Il risultato ha evidenziato una cross-reattività tra le CAR-T e le strutture miocardiche<sup>135</sup>.

Non bisogna dimenticare che la linfodeplezione, a cui viene sottoposto il paziente prima della somministrazione delle CAR-T, prevede l'impiego di agenti con potenziale CTS, come ciclofosfamide e ANT, che possono contribuire allo sviluppo di eventi CV avversi e che il paziente può aver ricevuto anche precedenti linee di CHT gravate da CTS.

Ci si può aspettare che, con il crescente utilizzo della terapia con cellule CAR-T, la prevalenza degli effetti collaterali CV aumenterà, poiché i pazienti con MCV pre-esistente e ad alto rischio sono stati esclusi dagli RCT. Sono state segnalate diverse forme di complicanze CV a seguito di terapia con CAR-T, tra cui DVS, cTn elevata, aritmia e MCI<sup>137</sup>.

#### **4.1.17. RT**

La RT costituisce un'efficace opzione terapeutica per svariate neoplasie, come i tumori del polmone, dell'esofago, dello stomaco, della mammella e per i linfomi. Tuttavia, la RT aumenta il rischio di sviluppare MCV<sup>138</sup>.

Le complicanze CV correlabili alla RT sono molteplici, dal danno pericardico e valvolare, all'aterosclerosi accelerata, che può interessare qualsiasi distretto irradiato,

con conseguente CAD, aterosclerosi carotidea, AOP, disturbi del ritmo e della conduzione cardiaca, con il BBD come manifestazione più comune, IC (disfunzione diastolica>disfunzione sistolica)<sup>139</sup>.

Numerosi studi su pazienti con cancro alla mammella o linfoma hanno dimostrato come la malattia cardiaca indotta da RT si verifichi più spesso dopo diversi anni dal termine della stessa.

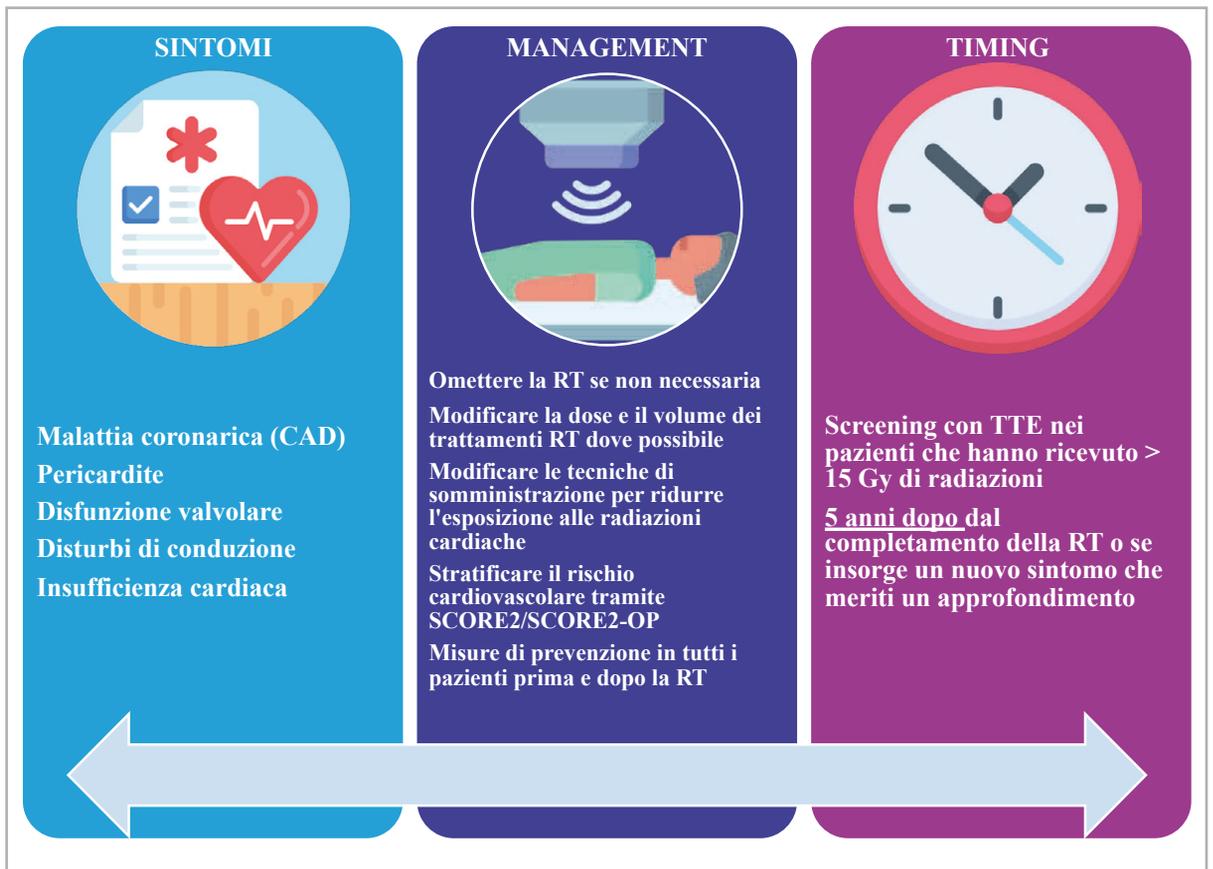
Esiste, poi, una relazione tra la dose di radiazioni ricevuta e il rischio di MCV, dimostrata per la prima volta da Hancock, quando un aumento significativo della mortalità cardiaca dopo linfoma di Hodgkin fu riscontrato in pazienti che avevano ricevuto dosi di RT mediastinica >30 Gy<sup>140</sup>.

Un parametro cui si può fare riferimento per stratificare il rischio di CTS indotta dalla RT è la MHD piuttosto che la dose globale prescritta. Tuttavia, non si tratta di un parametro perfetto poiché, in alcuni pazienti, una porzione anche piccola di cuore potrebbe essere irradiata con una dose molto alta, comportando un rischio residuo comunque significativo.

Si è constatato che il modello contenente il volume del VS che riceve 25 Gy (LV V25) con il cut-off del 4% supera il limite della MHD, rivelandosi il parametro ottimale nel predire eventi ischemici maggiori (IMA, angina instabile), rivascolarizzazione coronarica, CABG o morte per CAD<sup>141</sup>.

L'incidenza di eventi cardiaci successivi alla RT può variare a seconda dei FRCV del paziente e degli effetti sinergici delle radiazioni con altri trattamenti per il cancro gravati da CTS. Pertanto, è molto importante stratificare il rischio CV basale del paziente e correggere i FRCV<sup>138,142</sup> (Figura 8). Tuttavia, gran parte dei dati riguardanti il danno CV indotto dalla RT si basano su pazienti trattati decenni fa, con dosi standard di RT di 40-44 Gy.

Per ridurre l'esposizione del cuore alle radiazioni, è importante l'uso ottimale di a. tecnologie RT fotoniche a intensità modulata, b. tecniche di breath-hold in profonda inspirazione o di gating respiratorio e c. RT guidata dalle immagini per garantire l'accuratezza della somministrazione e della terapia con fasci di protoni<sup>143</sup>. Si stima che un tipico MHD per il mediastino sia di 25-30 Gy, ma con campi, dosi e tecniche moderne, è spesso possibile ottenere un MHD <10 Gy<sup>144</sup>.



**Figura 8.** Tossicità CV della RT.

## BIBLIOGRAFIA

1. Spallarossa P, Maurea N, Cadeddu C, et al. 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 (Hagerstown)* 2016;17(Suppl 1):S84-92
2. Bassareo PP, Monte I, Romano C, et al. Cardiotoxicity from anthracycline and cardioprotection in paediatric cancer patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17(Suppl 1):S55-63
3. Mele D, Tocchetti CG, Pagliaro P, et al. Pathophysiology of anthracycline cardiotoxicity. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17(Suppl 1):S3-11
4. Kaklamani VG, Gradishar WJ. Epirubicin versus doxorubicin: which is the anthracycline of choice for the treatment of breast cancer? *Clin Breast Cancer* 2003;4(Suppl 1):S26-33
5. Mercurio G, Cadeddu C, Piras A, et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers *The oncologist* 2007;12:1124-33
6. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18:1639-42
7. Tocchetti CG, Cadeddu C, Di Lisi D, et al. From Molecular Mechanisms to Clinical Management of Antineoplastic Drug-Induced Cardiovascular Toxicity: A Translational Overview. *Antioxid Redox Signal.* 2019;30(18):2110-53
8. Lim CC, Zuppinger C, Guo X, et al. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2004;279:8290-8299
9. Chen B, Zhong L, Roush SF, et al. Disruption of a GATA4/Ankrd1 signaling axis in cardiomyocytes leads to sarcomere disarray: implications for anthracycline cardiomyopathy. *PLoS One* 2012;7:e35743.
10. Deidda M, Madonna R, Mango R, et al. Novel insights in pathophysiology of antineoplastic drug-induced cardiotoxicity and cardioprotection. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17(Suppl 1):S76-83
11. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 2010;28:4649-57
12. Herrmann J. Cardiovascular Toxicity With Cisplatin in Patients With Testicular Cancer: Looking for Something Heavier Than Heavy Metal. *JACC CardioOncol* 2020;2:456-9
13. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:280-99
14. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:503-22
15. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, et al. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2290-309
16. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003
17. Padegimas A, Carver JR. How to Diagnose and Manage Patients With Fluoropyrimidine-Induced Chest Pain: A Single Center Approach. *JACC CardioOncol* 2020;2:650-4
18. Kwakman JJM, Simkens LHJ, Mol L, et al. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Eur J Cancer* 2017;76:93-9
19. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, et al. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to

5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13:797-801

20. Perez EA. Microtubule inhibitors: Differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, and resistance. *Mol Cancer Ther* 2009;8:2086-95
21. Morris PG, Fornier MN. Microtubule active agents: beyond the taxane frontier. *Clin Cancer Res* 2008;14:7167-72
22. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127-37
23. Brandão M, Pondé NF, Poggio F, et al. Combination therapies for the treatment of HER2-positive breast cancer: current and future prospects. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18:629-49
24. Belmonte F, Das S, Sysa-Shah P, et al. ErbB2 overexpression upregulates antioxidant enzymes, reduces basal levels of reactive oxygen species, and protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309:H1271-80
25. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23:7811-9
26. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83
27. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36
28. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72
29. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84
30. Martel S, Maurer C, Lambertini M, et al. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:1021-38
31. de Azambuja E, Ponde N, Procter M, et al. A pooled analysis of the cardiac events in the trastuzumab adjuvant trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020;179:161-71
32. Eiger D, Pondé NF, Agbor-Tarh D, et al. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Br J Cancer* 2020;122:1453-60
33. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017;389:1195-205
34. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-9
35. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, et al. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2021;14:e000082
36. Barber M, Nguyen LS, Wassermann J, et al. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. *Cardiovasc Res* 2019;115:878-94
37. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-57

38. Amir E, Seruga B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1299-309
39. Goldvaser H, Barnes TA, Šeruga B, et al. Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110
40. Santoni M, Occhipinti G, Romagnoli E, et al. Different Cardiotoxicity of Palbociclib and Ribociclib in Breast Cancer: Gene Expression and Pharmacological Data Analyses, Biological Basis, and Therapeutic Implications. *BioDrugs* 2019;33:613-20
41. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-48
42. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:904-15
43. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36
44. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:425-39
45. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36:2465-72
46. Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER, et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs* 2018;29:271-80
47. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:307-16
48. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:514-24
49. Cirne F, Zhou S, Kappel C, et al. ALK inhibitor-induced bradycardia: A systematic-review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2021;161:9-17
50. Pruis MA, Veerman GDM, Hassing HC, et al. Cardiac Toxicity of Alectinib in Patients With ALK+ Lung Cancer: Outcomes of Cardio-Oncology Follow-Up. *JACC CardioOncol* 2023;5:102-13
51. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, et al. Alectinib in Resected ALK -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2024;390:1265-76
52. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1683-96
53. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:874-86
54. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-71
55. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1654-67
56. Anand K, Ensor J, Trachtenberg B, et al. Osimertinib-Induced Cardiotoxicity: A Retrospective Review of the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). *JACC CardioOncol*.

2019;1(2):172-8

57. Ramalingam SS, Yang JCH, Lee CK, et al. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:841-9
58. Bair SM, Choueiri TK, Moslehi J. Cardiovascular complications associated with novel angiogenesis inhibitors: emerging evidence and evolving perspectives. *Trends Cardiovasc Med* 2013;23:104-13
59. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1457-67
60. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, et al. Risk of Arterial Thromboembolic Events With Sunitinib and Sorafenib: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2280-5
61. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors: With a Special Focus on Cardiac Repolarisation (QT Interval). *Drug Saf* 2013;36:295-316
62. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017;53:120-7
63. Desai A, Noor A, Joshi S, et al. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients. *Cardio-Oncology* 2019;5:7
64. Mihalcea D, Memis H, Mihaila S, et al. Cardiovascular Toxicity Induced by Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors. *Life (Basel)*. 2023;13(2):366
65. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of Novel Angiogenesis Inhibitors for the Treatment of Cancer on the Cardiovascular System. *Circulation* 2011;124:1687-91
66. Shah CP, Moreb JS. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2019;13:1753944719843435
67. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home Blood-Pressure Monitoring in Patients Receiving Sunitinib. *N Engl J Med* 2008;358:95-7
68. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361
69. Hamnvik OR, Choueiri TK, Turchin A, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer* 2015;121:311-9
70. Ghatalia P, Morgan CJ, Je Y, et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94:228-37
71. Nhola LF, Abdelmoneim SS, Villarraga HR, et al. Echocardiographic Assessment for the Detection of Cardiotoxicity Due to Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Therapy in Metastatic Renal Cell and Colorectal Cancers. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2019;32:267-76
72. Uraizee I, Cheng S, Moslehi J. Reversible Cardiomyopathy Associated with Sunitinib and Sorafenib. *N Engl J Med* 2011;365:1649-50
73. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension* 2018;71(2):e1-8
74. Zang J, Wu S, Tang L, et al. Incidence and Risk of QTc Interval Prolongation among Cancer Patients Treated with Vandetanib: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e30353

75. Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD, et al. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 2015;112:296-305
76. Alexandre J, Salem JE, Moslehi J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(4):312-20
77. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749-55
78. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio Oncology Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1945-60
79. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93
80. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, et al. Cardiovascular Adverse Events Associated With BRAF and MEK Inhibitors. *JAMA Netw Open* 2019;2:e198890
81. Glen C, Tan YY, Waterston A, et al. Mechanistic and Clinical Overview Cardiovascular Toxicity of BRAF and MEK Inhibitors. *JACC CardioOncol* 2022;4:1-18.
82. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-14
83. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-9
84. Long G V, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* 2015;386:444-51
85. Bronte E, Bronte G, Novo G, et al. Cardiotoxicity mechanisms of the combination of BRAF-inhibitors and MEK-inhibitors. *Pharmacol Ther* 2018;192:65-73
86. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer* 2019;119:97-106
87. Banks M, Crowell K, Proctor A, Jensen BC. Cardiovascular Effects of the MEK Inhibitor, Trametinib: A Case Report, Literature Review, and Consideration of Mechanism. *Cardiovasc Toxicol.* 2017;17:487-93
88. FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. FDA US Food Drug Adm n.d.
89. ZHENG J. Oncogenic chromosomal translocations and human cancer (Review). *Oncol Rep* 2013;30:2011-9
90. Iqbal N, Iqbal N. Imatinib: A Breakthrough of Targeted Therapy in Cancer. *Chemother Res Pract* 2014;2014:1-9
91. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017;28:iv41-51
92. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med* 2012;367:2075-88
93. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J. Use of Second- and Third-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: An Evolving Treatment Paradigm. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:323-34

94. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med* 2016;375:1457-67
95. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor–Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:4210-8
96. Santoro M, Mancuso S, Accurso V, et al. Cardiovascular Issues in Tyrosine Kinase Inhibitors Treatments for Chronic Myeloid Leukemia: A Review. *Front Physiol* 2021;12:675811
97. Aghel N, Lipton JH, Atenafu EG, et al. Cardiovascular Events After Exposure to Nilotinib in Chronic Myeloid Leukemia: Long-term Follow-up. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:870-8.e1
98. Casavecchia G, Galderisi M, Novo G, et al. Early diagnosis, clinical management, and follow-up of cardiovascular events with ponatinib. *Heart Fail Rev* 2020;25:447-56
99. Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(13):e579-602
100. Brümmendorf TH, Cortes JE, Khoury HJ, et al. Factors influencing long term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukaemia resistant or intolerant to imatinib. *Br J Haematol* 2016;172:97-110
101. Farooqui M, Valdez J, Soto S, et al. Atrial fibrillation in CLL/SLL patients on ibrutinib. *Blood* 2015;126:2933
102. Xiao L, Salem JE, Clauss S, Hanley A, et al. Ibrutinib-Mediated Atrial Fibrillation Attributable to Inhibition of C-Terminal Src Kinase. *Circulation*. 2020;142(25):2443-2455.
103. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al; RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-37
104. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and Cardiac Dysfunction — Alzheimer’s Disease of the Heart? *New England Journal of Medicine* 2013;368:455-64
105. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-52
106. Chari A, Stewart AK, Russell SD, et al. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood Adv* 2018;2:1633-44
107. AJ, Clasen S, Hwang WT, et al. Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events. *JAMA Oncol* 2018;4:e174519
108. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;28:1122-8.
109. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2020;9:548-67
110. Mauri L, Elmariah S, Yeh RW, et al; DAPT Study Investigators. Causes of late mortality with dual antiplatelet therapy after coronary stents. *Eur Heart J*. 2016;37(4):378-85
111. Gavazzoni M, Lombardi CM, Vizzardi E, et al. Irreversible proteasome inhibition with carfilzomib as first line therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Early in vivo cardiovascular effects. *Eur J Pharmacol* 2018;838:85-90
112. Siegel D, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica* 2013;98:1753-61
113. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *J of Clin Oncol* 2019;37:1946-55.
114. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. *Am J Med* 1977;62:677-86.

115. Fakhri B, Fiala MA, Shah N, et al. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER Medicare database. *Cancer* 2020;126:808-13
116. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 2019;115:854-68
117. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;480:480-9
118. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-64
119. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *New England Journal of Medicine* 2018;378:158-68
120. Poto R, Troiani T, Criscuolo G, et al. Holistic Approach to Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events. *Front Immunol* 2022;13:804597
121. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation* 2020;142:2299-311
122. Rubio Infante N, Ramírez Flores YA, Castillo EC, et al. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta analysis. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1739-47
123. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open* 2017;2:e000247
124. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19:1579-89
125. Itzhaki Ben Zadok O, Levi A, Divakaran S, et al. Severe vs Nonsevere Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis: Contemporary 1-Year Outcomes. *JACC CardioOncol*. 2023;5(6):732-44
126. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000261
127. D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J* 2021;42:1621-31
128. Dolladille C, Akroun J, Morice PM, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J* 2021;42:4964-77
129. Chang IC, Muchtar E, Grogan M. Monitoring Tafamidis, The Most Expensive Cardiac Medication: Are Serum Transthyretin Levels the Answer? *JACC CardioOncol* 2021;3:587-9. doi:10.1016/j.jacc.2021.09.007
130. Spannbauer A, Bergler-Klein J. Cardio-Oncology: A New Discipline in Medicine and Its Relevance to Hematology. *Hamostaseologie* 2024;44:255-67. doi:10.1055/a-2284-5855
131. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:47-62.
132. Ganatra S, Carver JR, Hayek SS, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Cancer and Heart. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:3153-63
133. Alí A, Boutjdir M, Aromolaran AS. Cardiolipotoxicity, Inflammation, and Arrhythmias: Role for Interleukin-6 Molecular Mechanisms. *Front Physiol* 2019;9:1866.
134. Ganatra S, Dani SS, Yang EH, et al. Cardiotoxicity of T-Cell Antineoplastic Therapies. *JACC CardioOncol* 2022;4:616-23
135. Totzeck M, Michel L, Lin Y, et al. Cardiotoxicity from chimeric antigen receptor-T cell therapy for advanced malignancies. *Eur Heart J* 2022;43:1928-40

136. Guo M, Wang X, Xiao S, et al. Preliminary assessment of cardiotoxicity in chimeric antigen receptor T cell therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med* 2023;23:2041-50
137. Ghosh AK, Chen DH, Guha A, et al. CAR T Cell Therapy-Related Cardiovascular Outcomes and Management. *JACC CardioOncol* 2020;2:97-109
138. Belzile Dugas E, Eisenberg MJ. Radiation Induced Cardiovascular Disease: Review of an Underrecognized Pathology. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(18):e021686
139. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, et al. Cardiovascular Disease After Hodgkin Lymphoma Treatment. *JAMA Intern Med* 2015;175:1007
140. Hancock SL. Factors Affecting Late Mortality From Heart Disease After Treatment of Hodgkin's Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1993;270:1949
141. Lai TY, Hu YW, Wang TH, et al. Association of radiation dose to cardiac substructures with major ischaemic events following breast cancer radiotherapy. *Eur Heart J* 2023;44:4796-807
142. Ganatra S, Chatur S, Nohria A. How to Diagnose and Manage Radiation Cardiotoxicity. *JACC CardioOncol* 2020;2:655-60
143. Bortfeld T, Jeraj R. The physical basis and future of radiation therapy. *Br J Radiol* 2011;84:485-98
144. Campbell BA, Voss N, Pickles T, et al. Involved-Nodal Radiation Therapy As a Component of Combination Therapy for Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma: A Question of Field Size. *J Clin Oncol* 2008;26:5170-4





## 5. Stratificazione del rischio CV prima di iniziare la terapia oncologica

*Giuseppina Novo, Massimiliano Camilli, Daniela Di Lisi, Cristina Madaudo, Ciro Santoro, Savina Nodari*

### 5.1. Premessa

Prima di iniziare un trattamento antineoplastico dotato di potenziale CTS è raccomandabile la stratificazione del rischio CV dei pazienti, al fine di correggere i FRCV, se presenti, ottimizzare il trattamento di possibili MCV concomitanti e, eventualmente, iniziare una terapia cardioprotettiva intesa a mitigare il rischio di sviluppare TC-TC.

Una valutazione cardiologica di base rappresenta, dunque, un esempio di prevenzione primaria nei pazienti senza MCV e un appropriato intervento di prevenzione secondaria in quelli con preesistente MCV ed un trattamento CV già in atto, da ottimizzare nell'occasione.

Gli score per la valutazione del rischio CV utilizzati nella popolazione generale, ad esempi SCORE2 e SCORE2-OP non tengono conto del rischio supplementare conferito dalla esposizione a specifici trattamenti antineoplastici, assunti in precedenza o programmati al presente. Per questo, l'HFA dell'ESC e l'ICOS hanno proposto uno strumento, dedicato ai pazienti oncologici, che tenga conto dello specifico profilo di rischio del farmaco utilizzato. Una ulteriore specificità di particolare rilevanza di cui si deve tener conto nella stratificazione del rischio CV nel paziente neoplastico è la sua fragilità, cui concorre il progressivo invecchiamento della popolazione oncologica (vedi Cap. 12).

In base a quanto anticipato, la trattazione che segue si occuperà a. della valutazione del profilo di rischio individuale di base, b. della stratificazione del rischio aggiuntivo legato alle comorbilità e indotto dall'età, mediante scale geriatriche, e c. della stratificazione del rischio di TC-TC specificamente prevedibile in relazione alla terapia del cancro adottata. Si noti che la definizione del rischio CV globale e la stima del rischio associato a fragilità si basano su algoritmi elaborati analizzando i dati di grosse coorti di individui provenienti dalla popolazione generale, ma senza considerare un'eventuale anamnesi onco-ematologica. Viceversa, le cosiddette carte del rischio HFA-ICOS distinguono tra diversi trattamenti anti-tumorali e sono finalizzate a predire specificamente la TC-TC, pur essendo largamente basate su opinioni di esperti e, ad oggi, validate solo in parte.<sup>1</sup>

Anticipiamo che le conclusioni dell'analisi del rischio CV devono essere condivise e discusse con il paziente e trascritte nella documentazione clinica. Questo momento di comunicazione dei risultati della valutazione con il malato rappresenta un passaggio cruciale: è fondamentale che i pazienti apprendano il concetto di rischio CV, la sua riduzione ottenibile con farmaci e migliori regole di vita, nonché i pro ed i contro degli interventi terapeutici proposti e possano esprimere le loro individuali priorità.

Tale approccio consentirà di migliorare la compliance dei pazienti, intensificando l'efficacia degli interventi di prevenzione. Infine, occorrerà garantirsi la collaborazione dell'oncologo, dalla stesura della iniziale relazione cardio-oncologica sino al termine del percorso terapeutico ed oltre (vedi Cap. 15). L'oncologo, tra l'altro, dovrà farsi carico di produrre, insieme con la richiesta di consulenza cardiologica, una breve relazione di accompagnamento nella quale siano formulati un chiaro quesito e le notizie salienti sul caso, nonché di istruire i pazienti a esibire la documentazione medica in loro possesso, unitamente alla lista dei farmaci assunti.

## 5.2. Profilo di rischio individuale di base in cardio-oncologia

La valutazione del profilo di rischio CV è indicata in tutti i pazienti oncologici prima di iniziare il trattamento antineoplastico. La stratificazione del rischio CV si basa su parametri clinici e anamnestici che aiutano a determinare la probabilità di eventi CV futuri. In particolare, bisogna tenere conto dello stile di vita (fumo di sigaretta, sedentarietà, fragilità), dei FRCV modificabili (DM, ipertensione arteriosa, dislipidemia, insufficienza renale etc.) e non modificabili (età, sesso e storia familiare). Questi fattori, se contemporaneamente presenti, si potenziano, conferendo un aumento esponenziale del rischio e, pertanto, devono essere valutati globalmente. La corretta identificazione del rischio, cruciale per personalizzare gli interventi preventivi e terapeutici, può avvalersi di diversi algoritmi di calcolo.

Le LLGG ESC 2021 offrono raccomandazioni dettagliate per la prevenzione delle MCV sia a livello individuale che di popolazione e classificano i pazienti in categorie di rischio, che, in principio, sono applicabili anche ai pazienti con cancro<sup>1</sup>. Come già discusso, tuttavia, queste categorie prescindono dal possibile effetto di modulazione del rischio CV da parte di un tumore e, soprattutto, del relativo trattamento.

La classe di rischio molto alto include: individui con MCV, nota per storia clinica (es. pregresso IMA) o dimostrata con tecnica di diagnostica per immagini (es. malattia coronarica epicardica significativa alla CGR o alla TCc), individui con DM complicato da danno d'organo e soggetti con malattia renale cronica in stadio IV-V o in stadio IIIb con albuminuria (Tabella 1).

Sono considerati a rischio alto di eventi CV: i soggetti che abbiano DM senza danno d'organo, ma con almeno un FRCV, pazienti con malattia renale cronica moderata, come esplicitata in Tabella 1 e soggetti con ipercolesterolemia familiare.

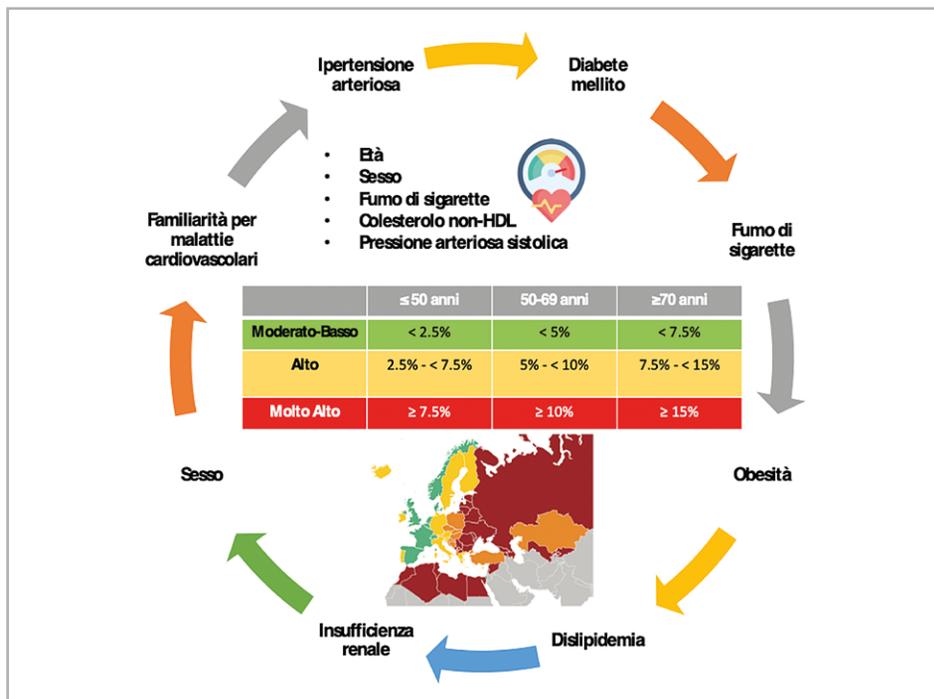
Infine, pazienti con DM senza danno d'organo o FRCV aggiuntivi e pazienti con malattia renale cronica in stadio II sono considerati a rischio moderato. Per gli individui senza MCV, DM, malattia renale cronica o ipercolesterolemia familiare, la stratificazione del rischio di IMA e ictus a 10 anni, quale surrogato del rischio CV complessivo, è ottenuta pesando la presenza e la severità dei diversi FRCV con strumenti quali lo SCORE2, per età comprese tra 40 e 69 anni e SCORE2-OP, per età  $\geq 70$  anni<sup>1,2,4,5</sup>. Gli algoritmi SCORE2 e SCORE2-OP sono disponibili come app e calcolatori online (ESC CVD Risk Calculation)<sup>4</sup>. I FRCV inclusi sono l'età, il sesso, l'abitudine al fumo di sigaretta, la PAS sistolica, la concentrazione di colesterolo totale e la concentrazione di colesterolo HDL. Inoltre, i sistemi SCORE2 e SCORE2-OP sono calibrati in funzione del tasso di mortalità CV di una certa nazione, secondo quanto pubblicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Nell'ambito di quattro fasce di rischio CV (basso, moderato, alto e molto alto) legato all'area geografica in

**Tabella 1.** Stratificazione del rischio CV secondo l'approccio generale raccomandato dalle LLGG dell'ESC

Rischio molto alto	Rischio alto	Rischio moderato	Rischio moderato-basso
MCV nota			
DM con: - eGFR <45 - eGFR 45-59 assieme a RAC 30-300 - RAC >300 - malattia microvascolare in almeno 3 sedi	DM con ≥1 fattore di rischio CV maggiore	DM di durata inferiore a 10 anni, senza danno d'organo o fattori di rischio CV aggiuntivi	
- eGFR <30 - eGFR 30-44 assieme a RAC >30 mg/g	- eGFR 30-44 assieme a RAC <30 - eGFR 45-49 assieme a RAC 30-300 mg/g - eGFR ≥60 assieme a RAC >300	eGFR 60-89	
	Ipercolesterolemia familiare		
SCORE2/SCORE2-OP ≥7.5% con età <50 anni, ≥10% con età 50-69 anni, ≥15% con età ≥70 anni	SCORE2/SCORE2-OP 2.5-7.4% con età <50 anni, 5-9.9% con età 50-69 anni, 7.5-14.9% con età ≥70 anni		SCORE2/SCORE2-OP <2.5% con età <50 anni, <5% con età 50-69 anni, <7.5% con età ≥70 anni

**eGFR:** filtrato glomerulare stimato in mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; **RAC,** rapporto albuminuria/creatininuria in mg/g

sé, a prescindere dalla presenza o meno di altri FRCV, l'Italia è collocata a livello di rischio moderato. Sulla base della nazione di residenza e dei FRCV succitati, gli strumenti SCORE2 e SCORE2-OP restituiscono una probabilità di IMA e ictus a 10 anni, che viene combinata con l'età del soggetto per ottenere una stima del rischio CV complessivo (Figura 1).



**Figura 1.** FRCV modificabili e non modificabili, le 5 variabili incluse nella valutazione dello SCORE2 e SCORE2-OP con i punteggi a seconda della classe di rischio

La stima del rischio CV è utile per graduare l'intensità del trattamento dei FRCV. Non ci sono soglie di rischio al di sotto delle quali sia precluso il trattamento dei FRCV, né soglie al di sopra delle quali il trattamento sia obbligatorio. Le raccomandazioni per il trattamento dei FRCV si basano sulle categorie di rischio di MCV (moderato-basso, alto e molto alto), con valori di cut-off variabili per specifiche fasce di età, evitando sotto-trattamento nei giovani e sovra-trattamento negli anziani.

L'età è un determinante importante del rischio di MCV, ma il beneficio del trattamento è maggiore nei soggetti più giovani. Pertanto, per questa popolazione, i valori soglia di rischio per avviare un intervento preventivo sono inferiori. Le decisioni terapeutiche devono considerare modificatori del rischio, benefici del trattamento, comorbilità, condizioni di fragilità e preferenze del paziente.

Le raccomandazioni universali, valide in tutti i pazienti, indipendentemente dall'età e dalla presenza o meno di cancro, sono:

- Cessazione del fumo
- Modifiche dello stile di vita ed adozione di uno stile di vita sano
- Valori di PAS <160 mmHg

In base all'età, invece, le LLGG forniscono le seguenti raccomandazioni:

### 5.2.1. Età <50 anni

- Rischio  $\geq 7.5\%$  a 10 anni, considerato *molto alto*: si raccomanda il trattamento dei fattori di rischio per ASCVD.
- Rischio tra 2.5% e <7.5% a 10 anni, considerato *alto*: il trattamento dei FRCV deve considerare i modificatori del rischio di MCV, il beneficio del trattamento e le preferenze del paziente.
- Rischio <2.5% a 10 anni, considerato *moderato-basso*: generalmente, il trattamento preventivo non è necessario, a meno che non vi siano modificatori del rischio significativi o i benefici del trattamento siano ritenuti sostanziali.

### 5.2.2. Età 50-69 Anni

- Rischio >10%, considerato *molto alto*: è raccomandato il trattamento dei FRCV.
- Rischio 5-10%, considerato *alto*: il trattamento dei FRCV deve considerare modificatori del rischio e benefici del trattamento.
- Rischio <5%, considerato *moderato-basso*: il trattamento preventivo non è generalmente necessario, a meno che non vi siano modificatori del rischio significativi o il rischio lifetime e i benefici del trattamento siano sostanziali.

### 5.2.3. Età $\geq 70$ anni

- Rischio >15%, considerato *molto alto*: è raccomandato il trattamento dei FRCV per ASCVD.
- Rischio 7.5-15%, considerato *alto*: il trattamento dei FRCV deve considerare modificatori del rischio, stato di fragilità, comorbilità, politerapia e preferenze del paziente.
- Rischio <5%, considerato *moderato-basso*: il trattamento preventivo non è generalmente necessario, a meno che non vi siano modificatori del rischio significativi o i benefici del trattamento siano sostanziali.

Strategie di prevenzione secondaria aggressive vanno, infine, riservate ai pazienti con CAD, DM e insufficienza renale.

Per i pazienti con DMT2, le LLGG raccomandano la stratificazione del rischio tramite lo SCORE2-Diabetes, un nuovo algoritmo sviluppato, calibrato e validato per prevedere il rischio a 10 anni di MCV6. I punteggi sono differenziati per uomini e donne con DMT2 ed includono i FRCV generali e quelli specifici legati al DM, come l'HbA1c e l'eGFR. Come per lo SCORE2, gli stati europei sono stati divisi in classi di rischio (basso, moderato, alto e molto alto).

Va rilevato che i punteggi SCORE2, SCORE2-OP e SCORE2-Diabetes, per quanto validati su ampie coorti, non sono stati validati su pazienti oncologici.

### 5.3. Stratificazione del rischio in base alle comorbidità e all'età. Le scale geriatriche

I progressi nel trattamento delle MCV ed oncologiche, sovente coesistenti nel medesimo individuo, migliorando sensibilmente la sopravvivenza hanno portato ad un invecchiamento generale dei pazienti che ne sono affetti. D'altra parte, i soggetti oncologici anziani, al di là delle MCV, corrono un rischio maggiore di multi-morbilità e di sindromi geriatriche, in ispecie la fragilità<sup>7</sup>. La sindrome della fragilità è una condizione caratterizzata da una diminuzione delle riserve e della capacità di resistenza agli stress quotidiani o acuti<sup>7</sup>. Questa maggiore vulnerabilità deriva dal declino delle funzioni in più sistemi fisiologici che si associa all'invecchiamento. La fragilità è stata operativamente identificata da Fried<sup>8</sup> come la presenza di almeno tre di cinque criteri fenotipici: bassa forza di presa, bassa energia, veglia rallentata, bassa attività fisica e/o perdita di peso in assenza di dieta.

Nelle persone anziane la presenza di fragilità può esacerbare la prognosi e ostacolare l'efficacia del trattamento oncologico. Inoltre, esiste l'evidenza che l'età avanzata produca un più alto rischio di TC-TC<sup>9</sup> e che gli anziani presentino tale tossicità in forme cliniche più gravi rispetto alle popolazioni più giovani<sup>10</sup>. In ragione di ciò, le recenti LLGG di Cardio-Oncologia ESC hanno identificato l'età come fattore di rischio maggiore da tenere in considerazione per la TC-TC associata a tutte le diverse categorie di farmaci anti-neoplastici. Il sommarsi dei FRCV nella popolazione geriatrica è stato recentemente definito come effetto snowball<sup>11</sup>. Esso implica che le comorbidità CV vengano rese manifeste o esacerbate dallo sviluppo del cancro e dall'inizio di una specifica terapia; modifiche non salutari dello stile di vita si sommano a loro volta ad un substrato già vulnerabile, impattando negativamente sull'efficacia della CHT e sulla prognosi generale del paziente. Dunque, la gestione di un paziente neoplastico anziano risulta particolarmente complessa, dovendo tenere conto non solo delle comorbidità, dell'impiego di gravosi schemi poli-farmacoterapici e delle molteplici sindromi geriatriche, ma anche della vasta porzione di popolazione composta da soggetti fragili o francamente disabili<sup>12</sup>.

L'età non è di per sé un marcatore dello stato biologico di un individuo. La decisione clinica dell'oncologo circa il miglior trattamento di un paziente anziano deve, dunque, incentrarsi sulla stima personalizzata della sua qualità e aspettativa di vita, nonché della vigente capacità funzionale<sup>13</sup>. Tali informazioni possono essere ottenute attraverso una VMD, il *gold standard* per l'identificazione delle aree di fragilità e vulnerabilità clinica<sup>14,15</sup>.

Tale approccio, caratterizzato da numerosi item e da valutazioni complesse e

prolungate, dovrebbe essere appannaggio del geriatra che, però, di rado è in organico nei centri di cardio-oncologia. Pertanto, allo scopo di snellire le pratiche assistenziali ed indirizzare allo specialista geriatra solo i pazienti particolarmente fragili, sono stati proposti strumenti di screening rapido, attraverso i quali pianificare interventi clinici per correggere deficit clinici e/o funzionali, stratificare il rischio di TC-TC individuando il trattamento più adeguato e promuovere la qualità di vita<sup>16</sup>. Tra i più utilizzati per lo screening della vulnerabilità vi sono i questionari G8<sup>17</sup> (Tabella 2),

**Tabella 2.** Il questionario G8

	Items	Possibili risposte (score)
A	L'assunzione di cibo è diminuita negli ultimi 3 mesi a causa di perdita di appetito, problemi di digestione, difficoltà di masticazione o di deglutizione?	0= severa riduzione dell'assunzione di cibo
		1= moderata riduzione dell'assunzione di cibo
		2= nessun cambio dell'assunzione di cibo
B	Perdita di peso durante gli ultimi 3 mesi?	0 = perdita di peso >3 kg
		1 = non sa riferire
		2 = Perdita di peso tra 1 e 3 kg
		3 = nessuna perdita di peso
C	Mobilità?	0 = allettato
		1 = in grado di muoversi dal letto alla sedia senza uscire di casa
		2 = esce di casa
E	Problematiche neuropsicologiche?	0 = Demenza o depressione severa
		1 = lieve demenza
		2 = assenza di problemi psicologici
F	BMI (kg/m <sup>2</sup> )?	0 = BMI <19
		1 = BMI tra 19 e <21
		2 = BMI tra 21 e <23
		3 = BMI ≥23
H	Prende più di tre farmaci al giorno?	0 = si
		1 = no
P	Rispetto ad altre persone della stessa età, come considera il paziente il proprio stato di salute?	0.0 = non tanto buono
		0.5 = non sa dire
		1.0 = altrettanto buono
		2.0 = migliore
	Età?	0:>85
		1: 80-85
		2: <80
	Score totale	0-17

VES-13 (Vulnerable Elders Survey)<sup>18</sup> e SAOP 2 (Senior Adult Oncology Program)<sup>19</sup>. È attualmente raccomandato di effettuare la valutazione al momento della prima diagnosi di neoplasia, mentre non disponiamo di evidenze sui tempi di rivalutazioni successive, che vanno, dunque, programmate sulla base del giudizio clinico. I domini da esplorare sistematicamente nel corso di una valutazione VMD completa<sup>20</sup> sono: stato funzionale, performance cognitiva, performance fisica, sarcopenia con stato nutrizionale, tono dell'umore, multimorbilità e poli-farmacoterapia, qualità della vita, situazione socio-economica, supporto più o meno costante da parte di *caregiver* (Tabella 3).

**Tabella 3.** Valutazione geriatrica

Stato Funzionale	Scale di Katz; Lawton- Brody
Funzioni cognitive	CICI test; MoCA test
Tono dell'umore	CES-D test, GDS
Performance Fisica	SPPB
Stato nutrizionale	Mini Nutritional Assesment
Comorbilità	Cumulative Illness Rating Scale; Charlson Comorbidity Index

**CICI:** chemotherapy induced cognitive impairment; **MoCA:** Montreal Cognitive Assessment; **CES-D:** Center for Epidemiological Studies Depression Scale; **GDS:** Geriatric Depression Scale; **SPPB:** Short Physical Performance Battery

Lo stato funzionale è quello con le implicazioni prognostiche più importanti e che più direttamente può essere influenzato dalla neoplasia o dai suoi trattamenti. Disponiamo di diverse scale che esplorano lo stato funzionale, quantificando l'autosufficienza nelle attività fisiche e strumentali del vivere quotidiano e che possono essere utilizzate in oncologia<sup>21,22</sup>.

L'altro importante dominio da esplorare è quello della performance cognitiva. Nel paziente oncologico anziano, un quadro di demenza pre-esistente all'inizio di un trattamento costituisce un predittore di ridotta sopravvivenza; d'altra parte, l'esposizione alla terapia oncologica può indurre deficit cognitivi, di natura più o meno transitoria. Per quanto il declino cognitivo influenzi ampiamente la scelta del farmaco e la compliance al trattamento e rappresenti un rischio di perdita dell'autonomia funzionale<sup>23</sup>, pochi studi hanno indagato quali test siano migliori per le esigenze onco-geriatriche in questo ambito. In generale, il Montreal Cognitive Assessment sembra quello con il profilo migliore in termini di rapporto tra informazioni rese e tempo e semplicità di somministrazione<sup>24</sup>.

Anche la valutazione dello stato nutrizionale è importante nei pazienti oncologici geriatrici. Infatti, la malnutrizione, altamente prevalente in questi pazienti, si associa con l'insorgenza di eventi avversi legati al trattamento, costringendo a modificare regimi terapeutici efficaci, ma non tollerabili. Sia la malnutrizione che la perdita di peso sono associati ad un aumento della mortalità e alla CTS da chemioterapia nei pazienti anziani. Il Mini Nutritional Assessment è un valido strumento per valutare lo stato nutrizionale di un soggetto anziano, anche in ambito oncologico<sup>25</sup>.

La sarcopenia, intesa come deficit di massa e di forza muscolare, è stata associata a

ridotta sopravvivenza e aumentato rischio di effetti avversi dei trattamenti; i criteri dello European Working Group on Sarcopenia in Older People sembrano essere i più performanti, sia in ambito clinico che di ricerca<sup>26</sup>.

Il tono dell'umore, spesso compromesso nell'anziano, risulta ulteriormente deteriorato nel paziente oncologico d'età avanzata per numerose ragioni: ridotta resilienza a fattori di stress ambientali, la stessa diagnosi oncologica, i conseguenti trattamenti medici e chirurgici. La Center for Epidemiological Studies Depression Scale<sup>27</sup> e la Geriatric Depression Scale a 30 o 15 items sono le più utilizzate per esplorare il tono dell'umore. Per le stesse ragioni, la qualità della vita, espressa come qualità della salute (health-related quality of life), presenta valori più bassi nei pazienti oncologici rispetto ai coetanei esenti da cancro. I suddetti parametri rientrano tra gli obiettivi principali da valutare nelle analisi di costo-efficacia.

La vulnerabilità socio-economica costituisce un ulteriore fattore determinante della salute globale del paziente anziano oncologico e rappresenta un dominio da investigare in modo sistematico<sup>28</sup>.

Possiamo, in conclusione, affermare che la fragilità negli individui nei quali MCV e cancro si intersecano è una condizione complessa, multifattoriale e così determinante da richiedere ulteriore studio e ricerca. Il riconoscimento precoce della fragilità attraverso una valutazione geriatrica, gli interventi terapeutici mirati a correggere la disfunzione fisica e cognitiva, nonché un supporto nutrizionale e di assistenza psicosociale possono contribuire al miglioramento della qualità di vita di questi vulnerabili soggetti. L'intento di ridurre al minimo l'impatto della fragilità su questa popolazione di pazienti merita lo sforzo collaborativo tra operatori sanitari diversi, ma anche del mondo scientifico perché, sottolineiamo, la conoscenza è ancora relativamente recente e poco approfondita in termini di epidemiologia, fattori di rischio ed *outcome* in individui nei quali coesistano il cancro ed una MCV.

## Stratificazione del rischio di CTS correlata alla terapia del cancro

Il gruppo di studio di Cardio-Oncologia della HFA dell'ESC, in collaborazione con l'IC-OS, ha proposto l'utilizzo di tabelle ideate per stratificare il rischio di sviluppare disturbi dell'apparato CV sulla base dello specifico profilo di CTS di ciascun trattamento, suggerendo una guida terapeutica al fine di prevenire/mitigare la TC-TC<sup>29,30</sup>.

La possibilità di tali tabelle di semplificare e potenziare la previsione di eventi CV avversi nel setting oncologico rappresenta una risorsa non solo per il cardiologo, ma anche per l'onco/ematologo curante. Sulla base del rischio stimato mediante i suddetti strumenti, è possibile ottimizzare la correzione dei FRCV e il trattamento delle MCV concomitanti. In particolare, i pazienti a basso rischio possono iniziare il trattamento senza ritardi, sottoponendosi a valutazione cardiologica solo nel sospetto di TC-TC; al contrario, i pazienti a più elevato rischio di base devono affrontare con immediatezza una valutazione cardio-oncologica, affiancata da un confronto multidisciplinare cardio/onco/ematologico per la scelta dell'antineoplastico con minore CTS a parità di efficacia. Nel caso in cui non si ravvisino alternative terapeutiche prive di CTS, si cercherà di minimizzare il rischio utilizzando terapie cardioprotettive ed istituendo un'accorta sorveglianza cardiologica durante il trattamento.

Le terapie cardioprotettive consigliate dalle LLGG per ridurre il rischio di CTS sono gli ACEi o gli ARB, i betabloccanti e le statine. In mancanza di alternativa terapeutica alle ANT, si dovrebbero somministrare le ANT liposomiali, con minore potenziale cardiotossico e utilizzare il dexrazoxano, un chelante del ferro in grado di minimizzare la CTS da ANT.

Il gruppo di lavoro di HFA-IC-OS ha identificato sette classi di farmaci antitumorali con il più alto tasso di CTS, responsabili di disfunzione VS, allungamento del tratto QTc ed aritmie, eventi vascolari, incluso l'IMA ed ipertensione arteriosa. Per tali farmaci sono state elaborate tabelle di predizione del rischio di TC-TC. Le classi di farmaci sono:

- ANT
- farmaci anti-HER2
- inibitori del sistema VEGF
- inibitori della tirosino-chinasi BCR-ABL
- inibitori del proteasoma e immunomodulatori impiegati nel trattamento del mieloma multiplo
- inibitori di RAF e MEK.

Per ciascuna classe di farmaci sono state prese in considerazione tre diverse componenti del rischio di TC-TC: correlate al paziente, legate all'anamnesi e allo stato attuale CV e dipendenti dal tipo di terapia anti-tumorale impiegata, come riassunto nella Tabella 4.

**Tabella 4.** Aspetti considerati per la valutazione del rischio di TC-TC secondo il modello HFA-ICOS

Aspetti legati al paziente	Aspetti legati all'anamnesi CV	Aspetti legati alla terapia anti-tumorale
Età	Pregressa MCV	Uso di corticosteroide (se farmaci per mieloma multiplo)
Rischio di MCV a 10 anni	Durata dell'intervallo QT all'ECG basale	Uso di ANT (se farmaci anti-HER2)
Presenza di fattori di rischio CV: ipertensione arteriosa, DM, malattia renale cronica /proteinuria, fumo di sigaretta, obesità, dislipidemia, familiarità per diatesi trombotica	FEVS, presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e presenza di segni di amiloidosi cardiaca all'ecocardiogramma	Precedente esposizione a ANT, trastuzumab, RT dell'emitorace torace sinistro o del mediastino, chemioterapia diversa da ANT
Pregressa MCV	Concentrazione di troponina e NT-proBNP	

Per ciascuna delle voci prese in considerazione, viene attribuita una stima qualitativa di rischio, che può essere basso/trascurabile, moderato, alto o molto alto. La stima di rischio più alta condiziona la predizione del rischio complessivo, per cui un paziente con un solo FRCV moderato è classificato a basso rischio di TC-TC, uno con anche solo un FRCV alto è considerato ad alto rischio di TC-TC ed uno con anche solo un FRCV molto alto è classificato a rischio molto alto di TC-TC. Un paziente con più FRCV moderati, sarà assegnato ad un rischio complessivo moderato di TC-TC se i suddetti FRCV moderato sono da 1 a 4; qualora siano 5 o più, il rischio globale sarà ritenuto alto.

**Tabella 5.** Stratificazione del rischio di CTS basale secondo HFA-ICOS (tratto da ESC GGLL on Cardio-Oncology 2022)

Fattori di rischio di tossicità cardiovascolare (CV) di base	Antracicline	Terapie mirate HER2	Inibitori VEGF	Inibitori BCR-ABL	Terapie per il mieloma mul-tiplo	Inibitori RAF e MEK
<b>Precedenti malattie cardiovascolari (CVD)</b>						
Insufficienza cardiaca (HF)/cardiomiopatia/CTRCD	VH	VH	VH	H	VH	VH
Malattia valvolare cardiaca severa (VHD)	H	H	-	-	-	H
Infarto miocardico o PCI o CABG	H	H	VH	-	-	H
Angina stabile	H	H	VH	-	-	H
Malattia vascolare arteriosa	-	-	VH	VH	VH	-
Indice pressione caviglia-braccio anormale	-	-	-	H	-	-
Ipertensione polmonare (PH)	-	-	-	H	-	-
Trombosi arteriosa con TKI	-	-	-	VH	-	-
Trombosi venosa (DVT/PE)	-	-	H	M2	VH	-
Aritmia <sup>a</sup>	-	M2	M2	M2	M2	M1
QTc ≥ 480 ms	-	-	H	H	-	-
450 ≤ QTc < 480 ms (uomini); 460 ≤ QTc < 480 ms (donne)	-	-	M2	M2	-	-
Tossicità CV precedente con inibitori PI	-	-	-	-	VH	-
Tossicità CV precedente con IMiD	-	-	-	-	H	-
<b>Imaging cardiaco</b>						
LVEF < 50%	H	H	H	H	H	H
LVEF 50-54%	M2	M2	M2	-	M2	M2
Ipertrofia ventricolare sinistra (LVH)	-	-	-	-	M1	-
Amiloidosi cardiaca	-	-	-	-	VH	-
<b>Biomarcatori cardiaci</b>						
Elevata troponina cTn di base <sup>b</sup>	M1	M2	M1	-	M2	M2
Elevati NP di base <sup>b</sup>	M1	M2	M1	-	H	M2
<b>Età e fattori di rischio cardiovascolare</b>						
Età ≥ 80 anni	H	H	-	-	-	M1
Età 65-79 anni	M2	M2	-	-	-	M1
Età ≥ 75 anni	-	-	H	H	H	M1
Età 65-74 anni	-	-	M1	M2	M1	M1
Età ≥ 60 anni	-	-	-	M1	-	-

Fattori di rischio di tossicità cardiovascolare (CV) di base	Antracicline	Terapie mirate HER2	Inibitori VEGF	Inibitori BCR-ABL	Terapie per il mieloma mul-tiplo	Inibitori RAF e MEK
Punteggio di rischio CV a 10 anni > 20%	-	-	-	H	-	-
Iperensione arteriosa <sup>c</sup>	M1	M1	H	M2	M1	M2
Insufficienza renale cronica <sup>d</sup>	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Proteinuria	-	-	M1	-	-	-
Diabete mellito <sup>e</sup>	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Iperlipidemia <sup>f</sup>	-	-	M1	M1	M1	-
Anamnesi familiare di trombofilia	-	-	-	M1	M1	-
<b>Fattori legati al trattamento oncologico attuale</b>						
Desametasone > 160 mg/mese	-	-	-	-	M1	-
Include antracicline prima della terapia mirata HER2	-	M1	-	-	-	-
<b>Esposizione precedente a</b>						
Antracicline	H	M2	H	-	H	H
Trastuzumab	-	VH	-	-	-	-
Radioterapia al torace sinistro o mediastino	H	M2	M1	-	M1	M2
Chemioterapia non antracicline	M1	-	-	-	-	-
<b>Fattori di rischio legati allo stile di vita</b>						
Fumatore attuale o storia significativa di fumo	M1	M1	M1	H	M1	M1
Obesità (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	M1	M1	M1	M1	M1	M1

**AF:** fibrillazione atriale; **BMI:** indice di massa corporea; **BP:** pressione sanguigna; **CTRCO:** disfunzione cardiaca correlata alla terapia oncologica; **CVD:** malattia cardiovascolare; **DM:** diabete mellito; **DVT:** trombosi venosa profonda; **eGFR:** tasso di filtrazione glomerulare stimato; **HF:** insufficienza cardiaca; **IMiD:** farmaci immunomodulatori; **LV:** ventricolo sinistro; **LVEF:** frazione di eiezione del ventricolo sinistro; **MM:** mieloma multiplo; **PCI:** intervento coronarico percutaneo; **PE:** embolia polmonare; **PH:** ipertensione polmonare; **ULN:** limite superiore della norma; **VEGFi:** inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare; **VHD:** malattia valvolare cardiaca

**Basso rischio** = nessun fattore di rischio OPPURE un fattore di rischio moderato.

**Rischio moderato (M)** = fattori di rischio moderato con un totale di 2-4 punti (Moderato 1 [M1] = 1 punto; Moderato 2 [M2] = 2 punti).

**Alto rischio (H)** = fattori di rischio moderato con un totale di ≥5 punti OPPURE qualsiasi fattore di alto rischio.

**Rischio molto alto (VH)** = qualsiasi fattore di rischio molto alto.

a: Flutter atriale, tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare.

b: Superiore al limite superiore della norma (ULN) del laboratorio locale.

c: Pressione arteriosa sistolica > 140 mmHg o diastolica > 90 mmHg, o in trattamento.

d: eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

e: HbA1c > 7,0% o > 53 mmol/mol, o in trattamento.

f: Colesterolo non ad alta densità > 3,8 mmol/L (> 145 mg/dL) o in trattamento.

g: Alto rischio se la chemioterapia con antracicline e il trastuzumab sono somministrati contemporaneamente.

h: Precedente malignità (non nell'attuale protocollo di trattamento).

Per calcolare l'HFA-ICOS risk score, oltre alle tabelle delle linee guida ESC sono disponibili calcolatori online.

Altri schemi di trattamento antineoplastici, non ricompresi nelle tabelle del position paper, ma da considerare come potenziali determinanti di TC-TC, includono la RT, la CHT per il trapianto di CSE, gli ICI ed il trattamento mediante CAR-T.

I classici FRCV (età, DM, ipertensione, dislipidemia, obesità, storia familiare di malattia coronarica) e la presenza di pregressa o concomitante CHT con CTS svolgono un ruolo importante nel determinare l'incidenza di eventi avversi CV indotti dalla RT, utilizzata per lo più per il trattamento di alcuni tumori solidi (esofago, polmone, mammella) e nel trattamento del linfoma.

Ad oggi, non sono state delineate tabelle del rischio di TC-TC anche per altri trattamenti che pure sono rilevanti in cardio-oncologia, come gli ICI. Per questi farmaci criteri generali di aumentato rischio di TC-TC sono l'uso di due molecole in combinazione, lo sviluppo di eventi avversi immuno-relati anche non a carico dell'apparato CV e la storia di MCV o DVS.

## BIBLIOGRAFIA

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337.
2. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.; 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;37:2315-81
4. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42:2439-54
5. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;42:2455-67
6. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023;44:2544-9.
7. Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med* 2011;27:1-15.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56
9. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-7
10. Puts MT, Costa-Lima B, Monette J, et al. Medication problems in older, newly diagnosed cancer patients in Canada: How common are they? A prospective pilot study. *Drugs Aging* 2009;26:519-36
11. Reddy P, Shenoy C, Blaes AH. Cardio-oncology in the older adult. *J Geriatr Oncol* 2017;8:308-14
12. Bisceglia I, Canale ML, Camilli M, et al. Cardioncogeriatrics: position paper ANMCO sulla gestione cardioncologica del paziente anziano [Cardio-oncogeriatrics: ANMCO position paper on cardio-oncology management of elderly patients]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2022;23:878-91
13. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:722-7
14. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al; Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55:241-52
15. Puts MT, Hardt J, Monette J, et al. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1133-63
16. Fusco D, Ferrini A, Pasqualetti G, et al. Comprehensive geriatric assessment in older adults with cancer: recommendations by the Italian Society of Geriatrics and Gerontology (SIGG). *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13347.64.
17. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012;23:2166-72.
18. Luciani A, Biganzoli L, Colloca G, et al. Estimating the risk of chemotherapy toxicity in older patients with cancer: the role of the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13). *J Geriatr Oncol* 2015;6:272-9

19. Extermann M, Green T, Tiffenberg G, et al. Validation of the Senior Adult Oncology Program (SAOP) 2 screening questionnaire. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69:185
20. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2017;35:893-911
21. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963;185:914-9.
22. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179-86
23. Libert Y, Dubrulle S, Borghgraef C, et al. Vulnerabilities in Older Patients when Cancer Treatment is Initiated: Does a Cognitive Impairment Impact the Two-Year Survival? *PLoS One* 2016;11:e0159734
24. Conti S, Bonazzi S, Laiacona M, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Italian version: regression based norms and equivalent scores. *Neurol Sci* 2015;36:209-214.
25. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: the Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996;54:S59-65
26. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16-31
27. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1997;1:385-401
28. Johnson C, Fitzsimmons D, Gilbert J, et al; EORTC Quality of Life Group. Development of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire module for older people with cancer: The EORTC QLQ-ELD15. *Eur J Cancer* 2010;46:2242-52
29. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1945-60
30. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361



## 6. Ottimizzazione della terapia CV prima di iniziare il trattamento oncologico

*Christian Cadeddu Dessalvi, Pier Giuseppe Agostoni, Francesco Barillà, Saverio Muscoli, Ermanno Nardi, Elisabetta Salvioni, Stefania Paolillo*

### 6.1. Valutazione del paziente in previsione di una terapia oncologica

A partire dagli anni '90 si è assistito ad un costante calo dei decessi legati alle patologie oncologiche e, di conseguenza, ad un aumento costante dei sopravvissuti al cancro<sup>1,2</sup>. Gli effetti collaterali CV, legati alla CHT e alla RT, hanno acquisito nel tempo una sempre maggiore importanza nella gestione dei pazienti oncologici<sup>3</sup>.

La CTS correlata a terapie antitumorali ha un enorme impatto sul tipo di terapie oncologiche che questi pazienti possono assumere (vedi Cap. 4). La consapevolezza che tali terapie possano modificare gli outcome di morbilità e mortalità a lungo termine in questo setting di malati è una componente cruciale per impostare nei soggetti a rischio le giuste strategie di prevenzione<sup>3,4</sup>.

Prima di iniziare una terapia antitumorale con un profilo di CTS noto, è buona norma che un'équipe cardio-oncologica identifichi e tratti i FRCV, se presenti, nonché garantisca la corretta gestione di una MCV preesistente (vedi Cap. 5). In tal modo, la corretta stratificazione del rischio di CTS (basso, medio, alto o molto alto) e la programmazione di un appropriato programma di prevenzione e sorveglianza CV durante tutto il trattamento antitumorale consentirà di identificare precocemente e gestire la potenziale TC-TC<sup>4</sup>.

La fase ottimale per impostare una strategia di prevenzione CV nei pazienti oncologici corrisponde alla finestra temporale che intercorre tra la diagnosi di cancro e l'inizio del trattamento antitumorale<sup>5</sup>. Un aspetto importante attiene la partecipazione di diverse figure professionali, in primis il cardiologo e l'onco/ematologo curante; l'integrazione interdisciplinare valuterà i benefici ed i rischi, in ispecie di alcuni trattamenti antitumorali noti per la loro CTS e deciderà della loro continuazione, sospensione o interruzione in caso si manifestino effetti CV avversi<sup>6,7</sup>. Altrettanto importante sarà l'informazione data al paziente, ai suoi familiari e caregiver in termini per loro comprensibili per ottenerne la consapevole collaborazione.

L'adozione della suddetta procedura consentirà al team cardio-oncologico di effettuare le scelte terapeutiche più adatte per il singolo paziente, personalizzandone e potenziandone la sorveglianza.

Durante il follow-up di questi malati sarà, altresì, necessaria un'efficace gestione, sia della patologia neoplastica che della eventuale MCV<sup>4</sup>. Tali strategie sono necessarie per mitigare il rischio di TC-TC e migliorare l'aderenza al trattamento antitumorale, oltre che a migliorarne la sopravvivenza globale.

La scelta dei test da utilizzare nella valutazione CV basale (ECG, biomarcatori e/o test di

imaging) dovrebbe essere individualizzata in base al rischio CV, alla presenza di MCV e ai trattamenti antitumorali previsti<sup>4,8,9</sup>. Il rischio di CTS può, inoltre, variare a seconda della natura e dello stadio di evoluzione del tumore, dei farmaci antineoplastici impiegati e di altre comorbilità presenti<sup>10</sup>.

La fisiopatologia delle MCV e quella del cancro condividono molti FR, modificabili e non modificabili<sup>11</sup>. Pertanto, la prima iniziativa, in ambito di prevenzione, sia primaria che secondaria, è quello di ottimizzare lo stile di vita, prescrivere la cessazione dell'abitudine tabagica e la limitazione del consumo di alcol ad un massimo di 100 g per settimana e raccomandare il mantenimento di un'adeguata attività fisica<sup>12</sup>.

Nel contesto della prevenzione secondaria, i pazienti con MCV preesistente risentono di un rischio basale alto di sviluppare CTS; pertanto, la loro gestione dovrebbe conformarsi alle LLGG ESC, con riferimento ad ogni singola patologia (es. SCA<sup>13</sup> o SCC<sup>14</sup>, SC<sup>15</sup>, aritmie cardiache<sup>16-18</sup>) prima, durante e dopo la terapia antitumorale, senza tuttavia ritardarne l'inizio<sup>4</sup>.

Questi soggetti possono sovente rivelare un profilo di rischio alto o molto alto di TC-TC ed è per loro richiesta una valutazione più approfondita della MCV e dei trattamenti precedenti e attuali<sup>19</sup>. In rapporto con la tipologia e la gravità della patologia, test di imaging di livello superiore (ETT a riposo o da stress, RMC, perfusione nucleare o angiografia con TCc) possono risultare necessari per precisare il rischio di futuro sviluppo di CTS<sup>19</sup>.

Il riscontro di precedenti CV non dovrebbe, di per sé, rappresentare motivo di sospensione della terapia antitumorale e, invece, costituisce un'opportunità per graduare il rischio CV e contrastarlo prima e durante il trattamento<sup>4</sup>.

La decisione di introdurre un trattamento CV (farmacologico o con dispositivi) deve contemplare la valutazione di ulteriori fattori: il burden dei sintomi correlato al cancro e di quelli indotti dalla MCV, la prognosi oncologica, i requisiti per iniziare il trattamento prescelto in alternativa ad altre opzioni terapeutiche, le possibili reazioni avverse ai farmaci, le interazioni farmacologiche e, non ultime, le preferenze del paziente<sup>19</sup>. Ma la gestione di una pre-esistente MCV è, in ogni caso, impegnativa a causa della fragilità del cardiopatico oncologico, dell'aumentato rischio trombotico e/o di sanguinamento, della trombocitopenia e della possibile necessità di affrontare interventi chirurgici in futuro.

Le LLGG ESC suggeriscono specifiche modalità di gestione per le MCV preesistenti al cancro<sup>4</sup>. In pazienti con SCA o SCC, ad esempio, deve essere personalizzato l'utilizzo di strategie ripercussive, di farmaci antiaggreganti e la durata di un'eventuale doppia terapia antiaggregante<sup>4,13,14</sup>. Anche nei pazienti con FA la determinazione del rischio trombotico ed emorragico può essere difficile, così come la gestione delle interazioni che molti farmaci, sia antiaritmici che anticoagulanti, hanno con numerosi farmaci chemioterapici<sup>4,17</sup> (vedi Cap. 10). Molti trattamenti antitumorali (tra cui le ANT e la RT) sono, inoltre, in grado di provocare CTS anche dopo molti anni dalla fine del trattamento<sup>20,21</sup>. Gli individui che sono più a rischio di sviluppare questa CTS tardiva devono essere identificati ed essere posti in sorveglianza CV a lungo termine attraverso visite cardiologiche periodiche associate o meno all'impiego di esami strumentali, a misura del rischio CV di questi pazienti<sup>21</sup>. In questo setting di soggetti la collaborazione tra gli operatori sanitari, il paziente ed i suoi familiari è di fondamentale importanza. Un linguaggio appropriato dovrebbe essere sempre utilizzato per consentire agli interlocutori di divenire consapevoli della situazione clinica per svolgere un ruolo attivo nella gestione del trattamento, sia oncologico che CV<sup>22</sup>. A questo fine, i pazienti dovrebbero essere istruiti a riconoscere e segnalare i segni ed

i sintomi di MCV rendendo il trattamento cardioprotettivo più tempestivo ed efficace, idealmente senza interferenza con il trattamento antitumorale<sup>23</sup>. Infine, occorre precisare che le terapie cardioprotettive non vanno interrotte, anche in caso di recupero della funzionalità cardiaca<sup>4</sup>.

In conclusione, prima di iniziare la terapia oncologica e lungo tutto il corso del follow-up è imprescindibile eseguire una valutazione globale del paziente, con una stretta applicazione delle LLGG, sia in ambito di prevenzione che di trattamento della MCV, con uno stretto coinvolgimento di paziente, caregiver, famiglia ed operatori sanitari.

## 6.2. Ottimizzazione della gestione dei FRCV: dislipidemia ed ipertensione arteriosa

Le LLGG ESC 2022 sulla cardio-oncologia<sup>4</sup> raccomandano, come si è detto, uno screening accurato nel paziente da sottoporre a trattamento di CHT / RT.

Nella checklist proposta per la valutazione basale dei pazienti viene raccomandata l'anamnesi accurata di una preesistente MCV, dei FRCV (in primis dislipidemia ed ipertensione arteriosa), o di valori aumentati di cTn, di BNP/NT-proBNP. Allo scopo di impostare il trattamento antitumorale meno rischioso per l'apparato CV è raccomandata una stima assoluta del rischio, risultante dalla somma del rischio basale e dal potenziale rischio dovuto alla terapia antitumorale (vedi Cap. 5). Nei pazienti da sottoporre a terapie androgeno-soppressive, con fluoropirimidine o con RT dell'area toracica, anche in assenza di MCV, è raccomandata una valutazione del rischio CV di base e una stima di rischio CV fatale e non fatale a 10 anni, utilizzando lo SCORE2, se di età <70 anni e lo SCORE2-OP, se di età ≥70 anni<sup>26</sup>.

Studi di coorte riportano l'esistenza di profili di rischio molto simili tra MCV e cancro e che il trattamento preventivo con statine potrebbe avere un beneficio per ridurre il rischio di sviluppo o progressione di entrambe le patologie<sup>27,28</sup>.

La presenza di MCV, o di multipli FRCV, quali ipertensione arteriosa, dislipidemia, DM, fumo ecc. condiziona la strategia terapeutica nel paziente oncologico.

È ampiamente noto che la disfunzione CV, causa principale di IMA ed ictus, è una malattia infiammatoria causata dalla esposizione cronica a valori elevati di colesterolemia e, precisamente, dall'accumulo di LDL-C ossidate nel sotto-endotelio della parete arteriosa. Va precisato che altre lipoproteine contenenti apolipoproteina B, come le VLDL, le IDL e la Lp(a), sono egualmente implicate nello sviluppo della MCV. L'accumulo di LDL-C è il fattore principale per l'inizio e la progressione della MCV. Trials clinici randomizzati, studi di coorte e approcci mendeliani hanno dimostrato che esiste una correlazione lineare tra livelli di LDL-C e rischio di eventi CV, così come tra riduzione dei valori di LDL-C con farmaci ipolipemizzanti e riduzione di eventi CV, in prevenzione primaria e secondaria<sup>24,26</sup>.

### 6.2.1. Il controllo della dislipidemia

Il controllo dei FRCV potenzialmente modificabili spesso è tuttora sottovalutato, nonostante che il controllo della colesterolemia con statine si sia dimostrato efficace nella riduzione di eventi CV e non CV nei pazienti in trattamento con CHT / RT<sup>29,30</sup>. Le statine sono i farmaci più usati per l'ipercolesterolemia, ben tollerate, efficaci nel ridurre i livelli di LDL-C, il rischio infiammatorio e gli eventi CV, in prevenzione primaria e

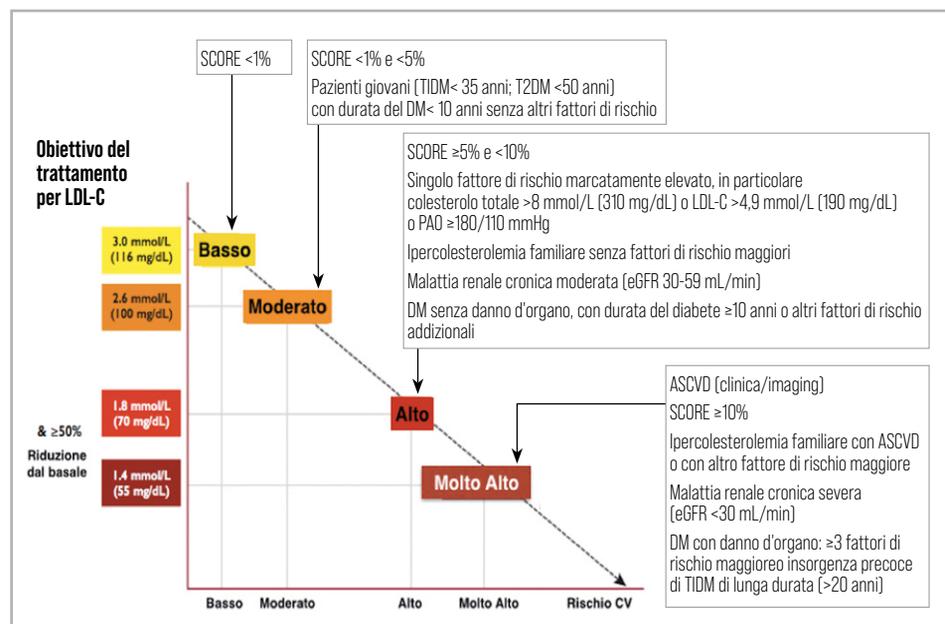
secondaria. Il controllo del profilo lipidico è raccomandato dalle LLGG ESC<sup>4,24</sup>, anche in prevenzione primaria, nei pazienti sottoposti a trattamento con CHT / RT, specie se portatori di un rischio CV aumentato o selezionati per assumere farmaci con CTS come ANT, anticorpi monoclonali, anti-HER2 o farmaci anti-angiogenici (inibitori del recettore tirosino-chinasico, immunoterapici). Va sottolineato che il colesterolo, essendo un precursore importante degli ormoni steroidei ed un costituente essenziale delle membrane cellulari, svolge un ruolo chiave nella sopravvivenza e nella proliferazione cellulare. La disregolazione dell'omeostasi del colesterolo aumenta sia il rischio CV che quello di sviluppo e progressione delle malattie neoplastiche<sup>25</sup>.

Le evidenze in merito alla cardioprotezione, tuttavia, sono al momento contrastanti. In letteratura non si dispone di RCT rilevanti che abbiano valutato l'efficacia delle statine vs placebo nel prevenire la CTS delle terapie con CHT / RT. Alcune osservazioni cliniche<sup>31</sup> o di piccoli RCT<sup>28,32</sup> riferiscono di benefici sulla riduzione degli effetti di CTS dei trattamenti antitumorali. Al contrario, altri RCT, limitati a piccoli gruppi di pazienti in trattamento con ANT per tumore al seno o linfoma, non hanno dimostrato benefici delle statine vs placebo, nonostante una riduzione significativa dei valori di LDL-C e dei marker infiammatori<sup>33,34</sup>. Ciononostante, le LLGG ESC di cardio-oncologia suggeriscono l'utilizzo delle statine in prevenzione primaria (IIa/B), nei pazienti sottoposti a terapie oncologiche, ad alto rischio di CTS<sup>4</sup>.

Un aspetto importante da considerare attiene i target di riferimento da valutare per il trattamento di questi pazienti, specie per coloro che sono esenti da MCV. Il problema non si pone laddove i pazienti abbiano già segni di MCV, perchè in questi vanno ottenuti i target già raccomandati dalle LLGG<sup>4</sup> (Figura 1)

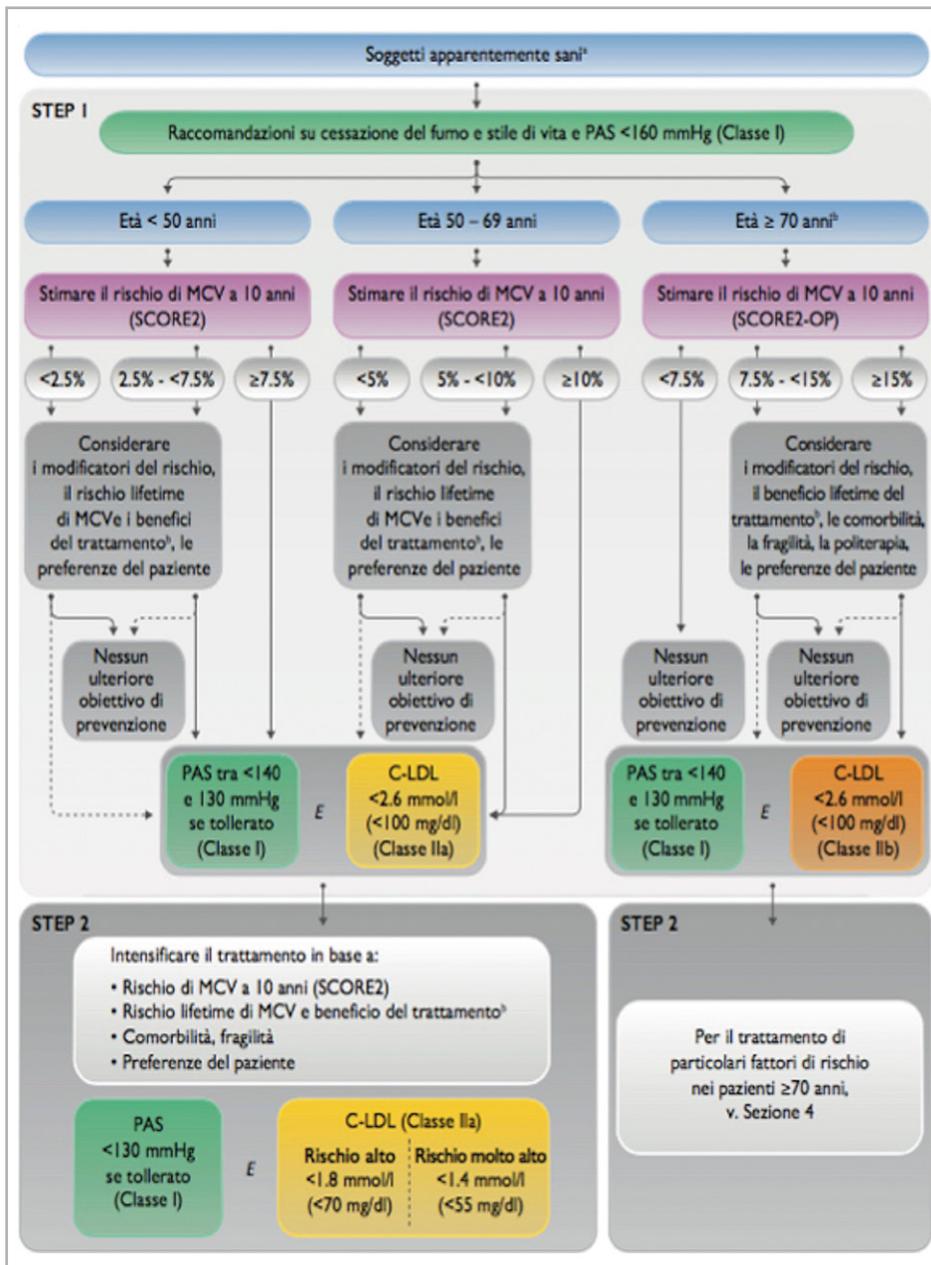
Un problema di target si pone per i pazienti senza segni di MCV. In questi è opportuno fare riferimento alle raccomandazioni delle LG sulla prevenzione primaria delle malattie CV, utilizzando i criteri dello SCORE2 e SCORE2-OP<sup>26</sup> (Figura 2)

In conclusione, numerose evidenze dimostrano che un accurato controllo della



**Figura 1.** Obiettivi del trattamento della dislipidemia in tutte le categorie di rischio totale di MCV.

ASCVD = malattia CV aterosclerotica; T1DM = DM di tipo 1; T2DM = DM di tipo 2



**Figura 2.** Flow chart per la stima del rischio di MCV e per il trattamento dei FRCV nei pazienti apparentemente esenti da MCV in base all'età e mediante l'utilizzo dei criteri di SCORE2 e SCORE2-OP.

(Da LGG ESC 2021 per la prevenzione delle MCV)

colesterolemia sia importante per ridurre il rischio di eventi CV e non CV nei pazienti con neoplasie trattati con CHT e RT. Non disponendo di specifiche indicazioni in merito, il trattamento con statine dovrà essere impostato tenendo conto della presenza o meno di ASCVD e dei FRCV. Alcuni aspetti, comunque, necessitano di futuri chiarimenti: per esempio, se l'assenza di beneficio delle statine vs placebo, riportata negli RCT attuali, sia dovuta al numero esiguo di pazienti arruolati o alla necessità di tempi di follow-up più prolungati<sup>28</sup>. Altro aspetto interessante, non chiarito, è se l'uso di statine riduca il rischio di sviluppo o di progressione delle neoplasie. Le risposte

a queste domande potranno venire solo da studi clinici mirati, non limitati ad un campione esiguo di pazienti.

## 6.2.2. Il ruolo chiave dell'ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa resta il principale FRCV nella popolazione europea, con una prevalenza stimata tra il 30% e il 40% e con la più significativa correlazione, rispetto agli altri FRCV, con gli eventi CV<sup>35-36</sup>. Secondo le LLGG ESC si definiscono ipertesi i valori pressori  $\geq 140/90$  mmHg, ottenuti con misurazione ambulatoriale da parte del personale sanitario e confermati in almeno due differenti occasioni.

I farmaci antitumorali hanno migliorato in modo significativo la sopravvivenza al cancro a scapito di effetti avversi CV. L'insorgenza dell'ipertensione arteriosa è il più comune tra essi, soprattutto a carico dei pazienti trattati con inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare, inibitori della tirosin-chinasi e inibitori del proteasoma. L'ipertensione indotta dalla terapia antitumorale è spesso dose-limitante, in grado di aumentare significativamente la mortalità CV nei sopravvissuti al cancro e solitamente reversibile dopo interruzione o sospensione del trattamento<sup>35</sup>. Gli esatti meccanismi molecolari alla base di tale ipertensione non sono chiari, sebbene recenti indagini segnalino la mediazione della ridotta generazione di NO, dello stress ossidativo, dell'endotelina-1, della disfunzione endoteliale e dell'aumento del tono simpatico<sup>36</sup>. Le ipotesi fisiopatologiche nella genesi dell'ipertensione arteriosa<sup>36-39</sup> per i diversi farmaci chemioterapici sono indicate nella Tabella 1.

L'ipertensione arteriosa (sia pre-esistente che iatrogena) può favorire l'insorgenza di altre patologie, quali lo SC (principalmente per attivazione del RAAS), le emorragie (rottura di aneurismi arteriosi preesistenti a seguito di poussé ipertensive), malattia vascolare acuta e cronica (il danno endoteliale favorisce lo sviluppo di aterosclerosi). Alcuni agenti chemioterapici possono, al contrario, ridurre i valori di pressione

**Tabella 1.** Principali farmaci chemioterapici che possono causare ipertensione arteriosa. Sono descritti i meccanismi d'azione, i tipi di tumori per cui sono impiegati e l'ipotesi fisiopatologica della genesi del rialzo pressorio.

Principio attivo	Meccanismo d'azione	Impiego clinico	Fisiopatologia dell'ipertensione
<b>Anti-VEGF</b>	Inibizione di VEGF (fattore di crescita endoteliale vascolare)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma renale</li> <li>• Epatocarcinoma</li> <li>• Tumore tiroideo</li> <li>• Tumore stromale gastrointestinale</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Inibizione di VEGF e del pathway NO-cGMP</li> <li>2) Aumento di endotelina-1</li> <li>3) Aumento dello stress ossidativo</li> </ol>
<b>Ibrutinib</b>	Inibizione della tirosin-kinasi di Bruton	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia linfatica cronica (LLC)</li> <li>• Linfoma a cellule mantellari</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Riduzione del signalling di hsp70</li> <li>2) Inibizione della produzione di NO dipendente dalla fosfatidilinositolo 3-chinasi</li> </ol>
<b>Inibitori del proteasoma (bortezomib, carfilzomib e ixazomib)</b>	Inibizione del proteasoma 26S	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mieloma multiplo</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Aumento dello stress ossidativo</li> <li>2) Riduzione biodisponibilità di NO</li> </ol>
<b>Derivati del platino</b>	Interferenza con il ciclo cellulare (legame del composto con l'azoto in posizione 7 della guanina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumori testicolari</li> <li>• Tumori della vescica</li> <li>• Tumori ginecologici</li> <li>• Tumori della mammella</li> <li>• Tumore del colon-retto</li> <li>• Tumore del polmone</li> <li>• Mesotelioma</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) nefrotossicità (da danno mitocondriale e apoptosi)</li> <li>2) stress ossidativo</li> </ol>

**NO:** ossido nitrico; **cGMP:** guanosina monofosfato ciclico; **hsp70:** heat shock protein 70.

arteriosa, rendendo normotesi pazienti precedentemente ipertesi. È il caso dei taxani, talvolta responsabili di ipotensione arteriosa.

### **6.2.2.1. Modalità di misurazione della pressione arteriosa in cardio-oncologia.**

Conosciamo diverse modalità per la misurazione della pressione arteriosa, ciascuna con la sua specifica indicazione. In particolare, la misurazione *office*, effettuata durante la visita cardiologica, ha lo svantaggio di registrare talvolta delle ipertensioni da camice bianco: valori pressori nella norma durante un'auto-misurazione, ma elevati durante la visita. Il monitoraggio pressorio delle 24 ore, d'altra parte, consente di stimare il reale trend di pressione durante l'arco della giornata, non in uno specifico momento come nell'auto-misurazione e nell'*office*.

L'auto-misurazione della pressione arteriosa con diario dei valori è la metodica da preferire nel follow-up a lungo termine nei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico, in quanto idonea a segnalare dati sull'ipertensione non controllata e resistente e perché riscontra una buona compliance da parte dei pazienti.

## **6.3. Anticipare la CTS di singoli farmaci ed evitare le interazioni tra farmaci**

Questa doppia finalità è essenziale per ottimizzare i trattamenti e ridurre il rischio di complicanze. Per poter prevedere la CTS e prevenire le dannose interazioni tra farmaci è richiesta una valutazione integrata anche degli altri potenziali rischi associati alla CHT, tra i quali l'anemia iporigenerativa, i sanguinamenti e l'anemizzazione, la piastrinopenia, la neutropenia, la disidratazione, la disionia ed il peggioramento della funzione renale (Tabella 2).

**Anemia Iporigenerativa** - È comune nei pazienti sottoposti a CHT e può aggravare le condizioni CV preesistenti. La gestione dell'anemia è fondamentale per evitare l'ipossia tissutale e il conseguente stress cardiaco. La somministrazione di eritropoietina e trasfusioni di sangue possono essere necessarie per mantenere livelli di emoglobina adeguati<sup>40</sup>.

**Sanguinamenti e anemizzazione** - La CHT può indurre piastrinopenia, aumentando il rischio di sanguinamenti e anemizzazione. È essenziale monitorare regolarmente la conta piastrinica e gestire i sanguinamenti tempestivamente per evitare complicanze emorragiche che possono compromettere la stabilità CV<sup>41</sup>.

**Piastrinopenia** - È indotta dalla CHT e può richiedere la sospensione del trattamento o la riduzione delle dosi. La somministrazione di fattori di crescita piastrinici può essere utilizzata per accelerare il recupero della conta piastrinica e prevenire emorragie<sup>42</sup>.

**Neutropenia e neutropenia Infettiva** - La neutropenia riduce la capacità del paziente di affrontare le infezioni, aumentando il rischio di infezioni gravi che possono influire negativamente sulla funzione cardiaca. La profilassi con antibiotici e l'uso di fattori di crescita dei granulociti possono essere necessari per prevenire complicanze infettive<sup>43</sup>.

**Disidratazione** - La CHT può causare nausea, vomito e diarrea, portando a disidratazione e squilibri elettrolitici. La disidratazione può aggravare la funzione renale e cardiaca. È importante monitorare e gestire attentamente l'idratazione del

paziente, utilizzando antiemetici e idratazione endovenosa, quando necessario<sup>44</sup>.

**Disionia (gastroenterica o da antiemetici)** - Gli squilibri elettrolitici possono derivare da effetti gastroenterici della CHT o dall'uso di antiemetici. Il monitoraggio regolare dei livelli elettrolitici è essenziale per prevenire aritmie e altre complicanze CV<sup>45</sup>.

**Peggioramento della funzione renale** - La nefrotossicità indotta dalla CHT può peggiorare la funzione renale, influenzando negativamente l'equilibrio idro-

**Tabella 2.** Altri potenziali rischi associati alla CHT, il monitoraggio per prevenirli e le misure per la loro gestione

Categoria	Farmaco/Rischio	Monitoraggio Necessario	Misure di Gestione
Rischi della Chemioterapia	Anemia Iporigenativa	Monitoraggio dei livelli di emoglobina	Somministrazione di eritropoietina e trasfusioni di sangue per evitare ipossia tissutale e stress cardiaco
	Sanguinamenti e Anemizzazione	Monitoraggio regolare della conta piastrinica	Gestione tempestiva dei sanguinamenti per evitare complicanze emorragiche
	Piastrinopenia	Monitoraggio della conta piastrinica	Possibile sospensione del trattamento o riduzione delle dosi - Somministrazione di fattori di crescita piastrinici per accelerare il recupero
	Neutropenia e Neutropenia Infettiva	Monitoraggio della conta dei neutrofili	Profilassi con antibiotici e uso di fattori di crescita dei granulociti (G-CSF) per prevenire complicanze infettive
	Disidratazione	Monitoraggio dello stato di idratazione	Gestione attenta dell'idratazione del paziente, utilizzo di antiemetici e idratazione endovenosa
	Disionia	Monitoraggio regolare dei livelli elettrolitici	Prevenzione di aritmie e altre complicanze cardiovascolari
	Peggioramento della Funzione Renale	Monitoraggio della funzione renale	Adeguate idratazione e regolazione delle dosi dei farmaci nefrotossici per prevenire danni renali

elettrolitico e la pressione arteriosa. L'adeguata idratazione e la regolazione delle dosi dei farmaci nefrotossici sono cruciali per prevenire danni renali e conseguenti complicanze cardiache<sup>46</sup>.

### 6.3.1. Interazioni farmacologiche

**Beta-bloccanti e ANT** - L'uso concomitante di beta-bloccanti può mitigare la CTS delle ANT. Tuttavia, è necessario monitorare attentamente la pressione arteriosa e la funzione cardiaca per evitare ipotensione e bradicardia eccessiva<sup>47</sup> (Tabella 3).

**ACEi e trastuzumab** - Gli ACEi possono essere utilizzati per prevenire la DVS indotta da trastuzumab. La somministrazione preventiva di questi farmaci può ridurre l'incidenza di CTS<sup>48</sup>.

**Calcio-antagonisti e TKI** - L'associazione di farmaci di queste 2 classi può aumentare il rischio di IC. È importante monitorare attentamente la funzione cardiaca e considerare alternative terapeutiche in caso di effetti avversi<sup>49</sup>.

**Diuretici e cisplatino** - L'uso di diuretici può risultare necessario per gestire l'edema indotto dal cisplatino, ma ne può derivare anche un rischio aumentato di disidratazione e disionia. Un attento monitoraggio dei livelli di elettroliti e della funzione renale è essenziale per prevenire complicanze<sup>50</sup>.

**Anticoagulanti e piastrinopenia** - Nei pazienti con piastrinopenia indotta dalla CHT l'uso di anticoagulanti deve essere attentamente valutato. Il rischio di emorragie

deve essere bilanciato con il rischio di eventi TE. Una gestione multidisciplinare è fondamentale per ottimizzare la terapia<sup>51</sup> (vedi Cap. 10).

Per tutte le situazioni su esposte, una stretta collaborazione tra oncologi e cardiologi si conferma fondamentale per la gestione dei pazienti sottoposti a CHT. La condivisione delle informazioni e delle decisioni terapeutiche può migliorare significativamente gli esiti clinici<sup>52</sup>.

Nei pazienti ad alto rischio di CTS, può essere necessario modificare i regimi chemioterapici. L'uso di farmaci cardioprotettivi, la riduzione delle dosi o l'adozione di trattamenti alternativi meno cardiotossici sono strategie da considerare<sup>53</sup>. Il monitoraggio continuo della funzione cardiaca durante e dopo la CHT è quindi essenziale per individuare precocemente la CTS e intervenire tempestivamente.

**Tabella 3.** Alcuni importanti esempi di associazione/interazione tra farmaci antineoplastici e farmaci CV

Farmaco	Interazioni Farmacologiche	Effetti Collaterali
<b>ANT</b>	Beta-bloccanti: mitigano la cardiotossicità. Necessario Monitoraggio della pressione arteriosa e della funzione cardiaca per evitare ipotensione e bradicardia eccessive.	Cardiomiopatia dilatativa
(Doxorubicina, Daunorubicina)		Insufficienza cardiaca congestizia
		Generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS)
		Apoptosi dei cardiomiociti
<b>Trastuzumab</b>	ACE-inibitori: prevengono disfunzione ventricolare sinistra	Disfunzione ventricolare sinistra
		Riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF)
<b>Inibitori della Tirocin-chinasi</b>	Calcio-antagonisti: aumentano rischio di insufficienza cardiaca	Insufficienza cardiaca
(Imatinib, Sunitinib)		Disfunzione mitocondriale
<b>Cisplatino</b>	Diuretici: gestione dell'edema, rischio di disidratazione e disionia, Necessario il monitoraggio dei livelli di elettroliti e della funzione renale	Nefrotossicità
<b>Chemioterapia</b>	Anticoagulanti: rischio di emorragie vs. rischio di eventi tromboembolici	Anemia iporigenerativa
		Piastrinopenia
		Neutropenia e neutropenia infettiva
		Disidratazione (nausea, vomito, diarrea)
		Disionia (squilibri elettrolitici)
		Peggioramento della funzione renale

Inoltre, educare i pazienti e fornire loro le informazioni necessarie per riconoscere i sintomi della CTS può contribuire significativamente a migliorare gli esiti terapeutici e la sicurezza dei trattamenti.

## 6.4. Istituire una prevenzione primaria della CTS

La prevenzione primaria della CTS mira a evitare o ridurre al minimo lo sviluppo di danni CV dovuti alla terapia in pazienti senza MCV<sup>74,55</sup> ed esige un confronto multidisciplinare tra oncologi e cardiologi per i pazienti complessi, con cancro e con più comorbidità.

Le terapie neuro-ormonali durante la CHT con ANT (con o senza trattamento successivo con trastuzumab) hanno ridotto il rischio di declino significativo della FEVS durante il follow-up in diversi piccoli studi randomizzati e controllati<sup>56-59</sup>.

Metanalisi recenti, che hanno aggregato pazienti con cancro trattati con CHT includente le ANT e terapie target anti-HER2, hanno segnalato che i bloccanti del RAAS, i beta-bloccanti e gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi producono un significativo beneficio nel prevenire la riduzione della FEVS, ma non hanno dimostrato differenze statisticamente significative nell'incidenza di SC conclamato o di altri esiti clinici<sup>60-62</sup>.

Diversi recenti trial clinici, che hanno randomizzato pazienti trattati con ANT, non hanno prodotto prove solide sui postulati effetti cardioprotettivi del carvedilolo (CECCY trial), del candesartan (PRADA trial) o della combinazione di candesartan e carvedilolo (Cardiac CARE trial). Ciò può essere dovuto, almeno in parte, al fatto che la maggior parte di tali studi ha incluso pazienti con un basso rischio di CTS di base; sono, quindi, necessari studi più ampi su popolazioni con un maggiore rischio CV basale.

Le statine sono state, altresì, proposte in ambito di strategia cardioprotettiva. Un recente studio di coorte ha, infatti, dimostrato che le donne in trattamento con statine presentavano un rischio inferiore di sviluppare IC dopo CHT con ANT per il cancro al seno<sup>63</sup>. Tuttavia, due recenti studi di moderate dimensioni, randomizzati e controllati con placebo hanno esaminato gli effetti cardioprotettivi dell'atorvastatina, producendo risultati contrastanti<sup>64,65</sup>. Solo il trial STOP-CA ha documentato una riduzione significativa dell'endpoint primario, rappresentato da una diminuzione della FEVS a 1 anno. Va sottolineato che, rispetto all'altro studio, il PREVENT, i ricercatori dello STOP-CA avevano arruolato una popolazione a rischio più elevato.

In realtà, molti pazienti a rischio alto o molto alto di CTS correlata ai trattamenti antitumorali hanno indicazioni stabilite già in precedenza per il trattamento con antagonisti neuro-ormonali e statine (es precedente IMA, ipertensione, DVS, ecc). In questi pazienti, come si è detto, è necessario ottimizzare il trattamento cardiologico in corso prima di iniziare la CHT.

La prevenzione primaria della CTS non può, comunque, prescindere da un impegno volto a ridurre il rischio di CTS connesso alla terapia oncologica.

Alcune efficaci strategie adottano una diversa gestione della somministrazione chemioterapica. È il caso delle ANT delle quali si riesce a moderare la CTS con una differente regolazione del tempo di infusione (es infusione di doxorubicina in 6 ore) e l'intensità della dose<sup>66</sup>. D'altra parte, nei pazienti con rischio di CTS alto e molto alto o che abbiano già assunto rilevanti dosi cumulative di ANT, possono essere utilizzati sia il dexrazoxano che le ANT pegilate o liposomiali, presidi specificamente approvati per la prevenzione della CTS<sup>67,68</sup>.

Il dexrazoxano, un agente chelante del ferro, ha dimostrato di essere protettivo contro

la CTS indotta da ANT perchè in grado di ridurre la generazione di ROS a seguito dell'interazione tra il ferro ed il farmaco. Ad oggi, il dexrazoxano è formalmente approvato per i pazienti adulti con tumore della mammella avanzato o metastatico che abbiano già ricevuto una dose cumulativa minima di 300 mg/m<sup>2</sup> di doxorubicina o equivalente<sup>69</sup>. Nella pratica clinica, l'infusione di dexrazoxano (almeno 30 minuti prima di ogni ciclo di ANT) dovrebbe essere considerata in pazienti adulti con cancro programmati per ricevere una dose cumulativa totale elevata di ANT per un trattamento curativo e in pazienti con rischio alto e molto alto di CTS (inclusi quelli con SC pre-esistente o FEVS ridotta) nei quali la CHT con ANT sia ritenuta essenziale<sup>69</sup>.

Le ANT liposomiali, pegilate e non pegilate, in grado di modificare la farmacocinetica e la distribuzione tissutale del farmaco, si sono dimostrate cardio-protettive senza compromettere l'efficacia antitumorale del principio attivo<sup>70,71</sup>. La doxorubicina liposomiale pegilata e non pegilata è approvata per il tumore della mammella metastatico e la doxorubicina liposomiale pegilata lo è anche per il cancro ovarico avanzato, il sarcoma di Kaposi correlato alla sindrome da immunodeficienza acquisita ed il mieloma multiplo. Una recente meta-analisi condotta su 19 studi ha confermato che la doxorubicina liposomiale è meno cardiotossica rispetto alla doxorubicina convenzionale, sia nel contesto adiuvante che in quello metastatico<sup>68</sup>. La daunorubicina liposomiale è, altresì, disponibile per i pazienti con leucemia acuta in sostituzione della daunorubicina quando sia presente una antecedente DVS<sup>68,70</sup>.

### **6.4.1. Prevenzione primaria della CTS indotta dalla RT**

La prevenzione primaria della CTS indotta dalla RT si avvale dei progressi tecnologici che, migliorando il targeting di somministrazione della RT, ne preservano o anche ne accrescono l'efficacia antineoplastica, mentre ne riducono la CTS<sup>72,73</sup>. Le attuali tecniche radiologiche mirano a minimizzare la dose media indirizzata al cuore modellando la distribuzione della dose (RT modulata in intensità) e utilizzando la gestione respiratoria (gating o breath-hold)<sup>74,75</sup>. La terapia protonica offre il potenziale per ridurre ulteriormente l'esposizione degli organi sani prossimi alla massa neoplastica<sup>76</sup>. Tuttavia, non è sempre possibile evitare completamente l'irradiazione del cuore a causa della vicinanza del tumore (es tumori polmonari centrali, linfomi mediastinici, catena mammaria interna nel tumore mammario).

Nei pazienti in cui la RT ha solo un ruolo di consolidamento e il rischio di lesioni CV sia molto alto (paziente ad elevato rischio CV) è necessaria una discussione collegiale per considerare il rapporto rischio/beneficio della RT<sup>74,77</sup>.

Non disponiamo di terapie mediche comprovate per prevenire la CTS indotta dalla RT. Poiché questa impatta fortemente sul cuore, inducendo cardiopatia ischemica o accelerando una patologia preesistente, è raccomandato un controllo rigoroso dei FRCV, con un approccio indirizzato verso il singolo paziente.

### **6.4.2. Prospettive future in tema di cardioprotezione**

La strategia cardioprotettiva ideale non è stata ancora definita. Al momento, quella che induce effetti diretti sui cardiomiociti appare la più promettente e meritevole di studi controllati. Indagini in corso con gli inibitori dell'angiotensina-nepirilina (sacubitril-valsartan) e degli SGLT2, appaiono promettenti. Le sperimentazioni

di future strategie per prevenire la CTS, in ispecie correlata alle ANT, dovrebbero concentrarsi sui pazienti ad alto rischio, che beneficerebbero di maggiori potenziali vantaggi e nei quali gli effetti del trattamento risulterebbero più evidenti.

### 6.4.3. Il ruolo dell'esercizio fisico in prevenzione primaria

L'esercizio fisico ha un ruolo fondamentale nel paziente oncologico, per almeno tre aspetti (Figura 3):

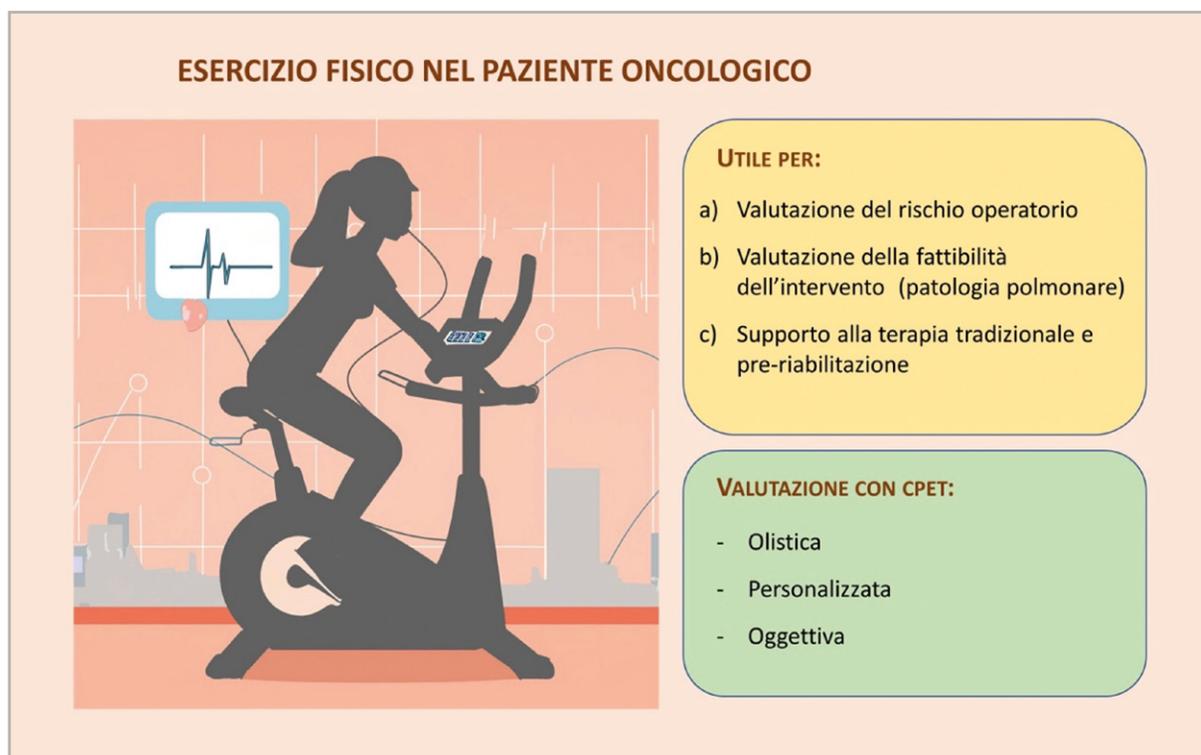


Figura 3. Esercizio fisico nel paziente oncologico

1. valutazione del rischio operatorio;
2. valutazione della fattibilità dell'intervento nel paziente con patologia oncologica polmonare;
3. supporto alla terapia tradizionale e pre-riabilitazione.

#### 6.4.3.1. Valutazione del rischio operatorio

La valutazione del rischio operatorio per interventi oncologici di qualsiasi natura è, nel mondo anglosassone, affidata all'analisi del CPET. Questo concetto deriva dalla similitudine tra sforzo fisico e stress indotto dall'intervento chirurgico<sup>78,79</sup>. Il rischio operatorio, infatti, dipende dal tipo di intervento chirurgico e dalla condizione del paziente. La valutazione di quest'ultima è effettuata in modo ideale dal CPET, che deve essere massimale e interrotto dal paziente al raggiungimento del massimo sforzo<sup>80</sup>. I protocolli suggeriti, sia al tappeto che al cicloergometro, necessitano di un incremento progressivo del carico di lavoro e sono compresi nella famiglia dei

protocolli a rampa. Il carico di lavoro deve essere personalizzato sulle caratteristiche antropometriche e fisiche del paziente per ottenere una durata dell'esercizio attivo compresa tra gli 8 e i 12 minuti<sup>81</sup>. Test che raggiungono il picco dell'esercizio in tempi più brevi o più lunghi danno risultati che non rappresentano il vero sforzo massimale. I parametri di valutazione principali per l'identificazione del rischio operatorio sono quelli relativi alla soglia anaerobica. Il lavoro originale di Older e collaboratori, pubblicato agli inizi degli anni '90, ha chiaramente dimostrato che valori di soglia al di sopra di 11 ml/min/kg si associano a basso rischio operatorio e basso utilizzo dei reparti di rianimazione<sup>82</sup>. Questi dati hanno permesso un utilizzo razionale delle risorse nei grandi ospedali, quando numerosi interventi sono programmati in una giornata e la disponibilità dei posti in rianimazione è limitata.

Un altro parametro utilizzato per la valutazione del rischio è la  $VE/VCO_2$  slope, che ci dice di quanto deve aumentare la ventilazione per un aumento della  $VCO_2$ . Questo è un parametro di efficienza della ventilazione molto influenzato dall'attivazione simpatica e dallo spazio morto, sia a riposo che durante l'attività fisica, e può essere utilizzato come predittore di morbilità e mortalità postoperatoria<sup>83,84</sup>. Bisogna sottolineare che pochissimi interventi sono esclusi da questo approccio, quali quelli in urgenza e quelli di carattere ortopedico o neurologico in cui non è fattibile una valutazione dell'esercizio fisico. Tuttavia, interventi toracici e addominali sono passibili di valutazione del rischio mediante CPET, che fa parte ormai della routine nel mondo anglosassone.

#### ***6.4.3.2. Valutazione della fattibilità dell'intervento nel paziente con patologia oncologica polmonare***

La valutazione dell'esercizio fisico, in particolare del CPET, è fondamentale per valutare la fattibilità di interventi sul tumore polmonare e fa parte dei suggerimenti presenti in numerose LLGG internazionali. La valutazione del rischio si basa, oltre che sui parametri di spirometria basale e della diffusione alveolo-capillare, sul  $VO_2$  di picco e la  $VE/VCO_2$  slope. Valori di  $VO_2$  di picco inferiori ai 10 mL/min/kg pongono i pazienti in una categoria ad alto rischio di morbilità e mortalità post-operatoria, mentre valori superiori ai 20 mL/min/kg sono indicativi di basso rischio<sup>85, 86</sup>. Nell'ampia compagine di pazienti intermedi, la valutazione della fattibilità è affidata ad altri parametri quali la spirometria, la diffusione e la  $VE/VCO_2$  slope. Quest'ultima sembra essere, in alcuni lavori recenti, il parametro di riferimento per definire la fattibilità di un intervento di pneumectomia o lobectomia<sup>86,87</sup>.

#### ***6.4.3.3. Supporto alla terapia tradizionale e pre-riabilitazione***

Un ruolo più recentemente definito, ma estremamente importante, è quello dell'esercizio nel supporto alla terapia tradizionale, sia durante il recupero post-operatorio che durante la CHT. Infatti, l'attività fisica regolare durante il trattamento farmacologico può aiutare a mantenere la massa muscolare, migliorare la funzionalità CV e ridurre i sintomi di affaticamento, comuni tra i pazienti oncologici. Inoltre, l'esercizio fisico ha dimostrato di avere effetti positivi sulla qualità della vita dei pazienti, aiutando a gestire lo stress e migliorare il benessere generale.

A questi concetti va aggiunto quello di pre-riabilitazione, che viene effettuata nel periodo che intercorre tra l'indicazione chirurgica e la realizzazione dell'intervento

operatorio<sup>88</sup>. In particolare, in soggetti debilitati, è fondamentale migliorare la condizione fisica nel periodo pre-operatorio. Nel mondo anglosassone questo tipo di terapia è fortemente suggerita e viene vista non come un ritardo sull'intervento, ma come un mezzo per poterne ridurre i rischi e migliorare il risultato.

## BIBLIOGRAFIA

1. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014;89(9):1287-306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660
3. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al; 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;37(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244
5. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;40(22):1756-1763. doi: 10.1093/eurheartj/ehy453
6. Michel G, Mulder RL, van der Pal HJH, et al. Evidence-based recommendations for the organization of long-term follow-up care for childhood and adolescent cancer survivors: a report from the PanCareSurFup Guidelines Working Group. *J Cancer Surviv* 2019;13(5):759-72. doi: 10.1007/s11764-019-00795-5
7. van Kalsbeek RJ, Mulder RL, Skinner R, et al. The Concept of Cancer Survivorship and Models for Long-Term Follow-Up. *Front Horm Res* 2021;54:1-15. doi: 10.1159/000514693
8. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22(11):1966-83. doi: 10.1002/ejhf.2017
9. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22(9):1504-1524. doi: 10.1002/ejhf.1957
10. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med* 2016;375(15):1457-67. doi: 10.1056/NEJMr1100265
11. Ameri P, Canepa M, Anker MS, et al; Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail* 2018;20(5):879-87. doi: 10.1002/ejhf.1165
12. Martín García A, Mitroi C, Mazón Ramos P, et al. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AEEC, and AECC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;74(5):438-48. doi: 10.1016/j.rec.2020.11.020
13. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44(38):3720-826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191
14. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425

15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
16. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262
17. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
18. Calkins H. The 2019 ESC Guidelines for the Management of Patients with Supraventricular Tachycardia. *Eur Heart J* 2019;40(47):3812-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehz837
19. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22(11):1945-60. doi: 10.1002/ejhf.1920
20. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007;297(24):2705-15. doi: 10.1001/jama.297.24.2705
21. van Dalen EC, Mulder RL, Suh E, et al. Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: A systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Eur J Cancer* 2021;156:127-37. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.021
22. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(21):e997-1012. doi: 10.1161/CIR.0000000000000679
23. Stienen JJ, Ottevanger PB, Wennekes L, et al. Development and Evaluation of an Educational E-Tool to Help Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma Manage Their Personal Care Pathway. *JMIR Res Protoc* 2015;4(1):e6. doi: 10.2196/resprot.3407
24. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
25. Qing-Wen R, Si-Yeung Y, Tiew-Hwa KT, et al. Statin associated lower cancer risk and related mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(32):3049-3059. doi: 10.1093/eurheartj/ehab325
26. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
27. Pursnani A, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, et al. Guideline-Based Statin Eligibility, Cancer Events, and Noncardiovascular Mortality in the Framingham Heart Study. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2927-33. doi: 10.1200/JCO.2016.71.3594
28. Jiang R, Lou L, Shi W, Chen Y, Fu Z, Liu S, Sok T, Li Z, Zhang X, Yang J. Statins in Mitigating Anticancer Treatment-Related Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci* 2024;25(18):10177. doi: 10.3390/ijms25181017

29. Kim J, Nishimura Y, Kewcharoen J, et al. Statin use can attenuate the decline in left ventricular ejection fraction and the incidence of cardiomyopathy in cardiotoxic chemotherapy recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10(16):3731. doi: 10.3390/jcm10163731
30. Sanfilippo KM, Keller J, Gage BF, et al. Statins are associated with reduced mortality in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2016;34:4008-14
31. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, et al. Statin Exposure and Risk of Heart Failure After Anthracycline- or Trastuzumab-Based Chemotherapy for Early Breast Cancer: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2021;10(2):e018393. doi: 10.1161/JAHA.119.018393
32. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, et al. Effect of Rosuvastatin in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women With Breast Cancer: A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2019;24(3):233-41. doi: 10.1177/1074248418821721.
33. Thavendiranathan P, Houbois C, Marwick TH, et al. Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk receiving anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023;9(6):515-25. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad031 ehjcvp/pvad031
34. D'Amario D, Laborante R, Bianchini E, et al. Statins as preventive therapy for anthracycline cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2023;391:131219. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131219
35. Cohen JB, Brown NJ, Brown SA, et al; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Cancer Therapy-Related Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2023;80(3):e46-57. doi: 10.1161/HYP.0000000000000224
36. Van Dorst DCH, Dobbin SJH, Neves KB, et al. Hypertension and Prohypertensive Antineoplastic Therapies in Cancer Patients. *Circ Res.* 2021;128(7):1040-61. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318051
37. Dos Santos NA, Carvalho Rodrigues MA, Martins NM, et al. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. *Arch Toxicol* 2012;86:1233-50. doi: 10.1007/s00204-012-0821-7
38. Choi YM, Kim HK, Shim W, et al. Mechanism of cisplatin-induced cytotoxicity is correlated to impaired metabolism due to mitochondrial ROS generation. *PLoS One* 2015;10:e0135083. doi: 10.1371/journal.pone.0135083
39. Osumi H, Shinozaki E, Ooki A, et al. Early hypertension and neutropenia are predictors of treatment efficacy in metastatic colorectal cancer patients administered FOLFIRI and vascular endothelial growth factor inhibitors as second-line chemotherapy. *Cancer Med* 2021;10:615-25. doi: 10.1002/cam4.3638.
40. Steensma DP, Loprinzi CL. Erythropoietin use in cancer patients: a matter of life and death? *J Clin Oncol* 2005;23(25):5865-8. doi: 10.1200/JCO.2005.05.036
41. Gao A, Zhang L, Zhong D. Chemotherapy-induced thrombocytopenia: literature review. *Discov Oncol.* 2023 Jan 25;14(1):10. doi: 10.1007/s12672-023-00616-3.
42. Wang Y, Probin V, Zhou D. Cancer therapy-induced residual bone marrow injury-Mechanisms of induction and implication for therapy. *Curr Cancer Ther Rev* 2006;2(3):271-9. doi: 10.2174/157339406777934717
43. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18(16):3038-51. doi: 10.1200/JCO.2000.18.16.3038
44. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2782-97. doi: 10.1200/JCO.20.01296.
45. Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA

study. *Br J Cancer* 2010;103(12):1815-21. doi: 10.1038/sj.bjc.6605979

46. Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(10):1713-21. doi: 10.2215/CJN.0278031
47. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(3):213-20. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095
48. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3859-65. doi: 10.1200/JCO.2006.09.1611
49. Force T, Kolaja KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10(2):111-26. doi: 10.1038/nrd3252
50. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int*. 2008;73(9):994-1007. doi: 10.1038/sj.ki.5002786.
51. Mosarla, R, Vaduganathan, M, Qamar, A. et al. Anticoagulation Strategies in Patients With Cancer: JACC Review Topic of the Week. *JACC* 2019;73(11):1336-49. doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.017.
52. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al; ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii155-66. doi: 10.1093/annonc/mds293
53. Seicean S, Seicean A, Alan N, et al. Cardioprotective effect of  $\beta$ -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):420-6. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055.
54. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom-a five-year experience. *Eur J Heart Fail* 2018;20(12):1721-31. doi: 10.1002/ehf.1292
55. Ferdinandy P, Baczkó I, Bencsik P, et al. Definition of hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications. *Eur Heart J* 2019;40:1771-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehy365
56. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant Hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2355-62. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
57. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer* 2018;94:126-37. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.005
58. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;35:870-7. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830
59. Boekhout AH, Gietema JA, Kerklaan BM, et al. Angiotensin II receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2:1030-7. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1726
60. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, et al. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2021;16:477-86. doi: 10.1007/s11739-020-02508-8
61. Li X, Li Y, Zhang T, et al. Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020;151:104577. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104577

62. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, et al. Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *JACC CardioOncology* 2019;1:54-65. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.006
63. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, et al. Statin exposure and risk of heart failure after anthracycline- or trastuzumab-based chemotherapy for early breast cancer: a propensity score-matched cohort study. *J Am Heart Assoc* 2021;10(2):e018393. doi.org/10.1161/JAHA.119.018393
64. Hundley WG, Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, et al. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;330(6):528-36. doi: 10.1001/jama.2023.11887
65. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, et al. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):528-36. doi: 10.1001/jama.2023.11887
66. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer* 1990;65: 870-3. doi: 10.1002/1097-0142(19900215)65:4<870::aid-cnrcr2820650407>3.0.co;2-d
67. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *JACC CardioOncology* 2019;1:68-79. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.003
68. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, et al. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51:2314-20. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.031
69. European Medicines Agency. Savene: EPAR—Product Information (Internet) 2008 (updated 2019)
70. Vejpangsa P, Yeh ETH. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:938-45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1167
71. Waterhouse DN, Tardi PG, Mayer LD, et al. A comparison of liposomal formulations of doxorubicin with drug administered in free form: changing toxicity profiles. *Drug Saf* 2001;24:903-20. doi: 10.2165/00002018-200124120-00004
72. Verellen D, De Ridder M, Linthout N, et al. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:949-60. doi: 10.1038/nrc2288
73. De Ruyscher D, Niedermann G, Burnet NG, et al. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Prim* 2019;5:13. doi: 10.1038/s41572-019-0064-5
74. Meattini I, Poortmans PM, Aznar MC, et al. Association of breast cancer irradiation with cardiac toxic effects: a narrative review. *JAMA Oncol* 2021;7:924-32. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7468
75. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, et al. Cardiac toxicity of thoracic radiotherapy: existing evidence and future directions. *J Thorac Oncol* 2021;16:216-27. doi: 10.1016/j.jtho.2020.11.002
76. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, et al. Cardiovascular manifestations from therapeutic radiation: a multidisciplinary expert consensus statement from the International Cardio-Oncology Society. *JACC CardioOncology* 2021;3:360-80. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.003
77. Kirwan CC, Coles CE, Bliss J, et al. It's PRIMETIME. Postoperative avoidance of radiotherapy: biomarker selection of women at very low risk of local recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016;28(9):594-6. doi: 10.1016/j.clon.2016.06.007
78. Older P, Smith R. Experience with the preoperative invasive measurement of haemodynamic, respiratory and renal function in 100 elderly patients scheduled for major abdominal surgery. *Anaesth Intensive Care* 1988;16:389-95. doi: 10.1177/0310057X8801600402
79. Older P, Hall A, Hader R. Cardiopulmonary exercise testing as a screening test for perioperative management of major surgery in the elderly. *Chest*. 1999;116:355-62. doi: 10.1378/chest.116.2.355
80. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al; American College of Cardiology; American

Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(22):e77-137. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.944

81. Agostoni P, Bianchi M, Moraschi A, et al. Work-rate affects cardiopulmonary exercise test results in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:498-504. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.06.007
82. Older P, Smith R, Courtney P, et al. Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing. *Chest*. 1993;104:701-4. doi: 10.1378/chest.104.3.701
83. Junejo MA, Mason JM, Sheen AJ, et al. Cardiopulmonary exercise testing for preoperative risk assessment before hepatic resection. *Br J Surg* 2012;99:1097-104. doi: 10.1002/bjs.8773
84. Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, et al. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO<sub>2</sub>) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:1802-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.03.022
85. Benzo R, Kelley GA, Recchi L, et al. Complications of lung resection and exercise capacity: A meta-analysis. *Respir Med* 2007;101:1790-7. doi: 10.1016/j.rmed.2007.02.012
86. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest* 2009;135:1260-7. doi: 10.1378/chest.08-2059
87. Torchio R, Guglielmo M, Giardino R, et al. Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:14-9. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.01.032
88. Levett DZ, Edwards M, Grocott M, et al. Preparing the patient for surgery to improve outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2016;30:145-57. doi: 10.1016/j.bpa.2016.04.002



## 7. Strumenti diagnostici per la valutazione cardio-oncologica

*Concetta Zito, Massimiliano Camilli, Daniela Di Lisi, Federica Ilardi, Priscilla Lamendola, Giulia E. Mandoli, Roberta Manganaro, Valentina Mercurio, Alessia Romeo, Ciro Santoro, Martina Setti, Giancarlo Trimarchi*

### 7.1. ECG, storia clinica ed esame obiettivo

Un'attenta anamnesi clinica e un accurato esame obiettivo sono fortemente raccomandati dalle vigenti LLGG di cardio-oncologia dell'ESC<sup>1</sup>. Un corretto approccio al paziente, infatti, rappresenta una parte integrante della valutazione del rischio di base nel soggetto candidato a trattamenti gravati da CTS.

I pazienti oncologici possono essere fondamentalmente suddivisi in due coorti, in relazione alla presenza o assenza di MCV preesistente. Pertanto, si può avviare una strategia di prevenzione primaria nei pazienti senza precedente MCV o precedente DC-TC ed una di prevenzione secondaria in quelli con preesistente MCV o MCV acuta o nei casi con storia di DC-TC<sup>2</sup>.

In uno scenario di prevenzione primaria è, in primis, raccomandata la valutazione dei FRCV (ipertensione, DM, dislipidemia, obesità, ecc.). Se presenti, si dovrà verificare l'efficacia dei trattamenti utilizzati per il loro controllo, al fine di garantirne una gestione ottimale durante la terapia oncologica: in caso di un loro mancato controllo i FRCV potrebbero favorire l'insorgenza e la gravità della CTS<sup>3-4</sup>. Le recenti tabelle SCORE2 e SCORE2-OP<sup>5</sup>, sebbene non siano focalizzate sui pazienti con cancro, vengono raccomandate per il calcolo del rischio nei pazienti con cancro di età >40 anni, al fine di ottimizzare gli obiettivi del trattamento<sup>5-7</sup>, a meno che essi non siano classificati a rischio alto o molto alto per la presenza di MCV, DM, malattia renale, o di un singolo FRCV molto alto. Inoltre, una storia familiare di MCV in età giovanile rappresenta un elemento fondamentale da tenere in conto, perché le anomalie genetiche associate con le MCV possono predisporre i pazienti con cancro ad un rischio più elevato di DC-TC<sup>8-10</sup>. Fattori relativi allo stile di vita, quali fumo, consumo di alcol, sedentarietà, esposizione all'inquinamento e fragilità sono, altresì, importanti FR comuni al cancro e alle MCV. Infine, è di estrema importanza raccogliere informazioni sulla storia della neoplasia, sulle terapie gravate da CTS e già impiegate e sulle dosi utilizzate.

I pazienti devono essere accuratamente interrogati sulla presenza di sintomi e segni cardiaci tipici (es. dolore toracico e dispnea da sforzo, ortopnea, palpitazioni, edemi periferici), per guidare l'esame clinico e suggerire eventuali indagini strumentali per la ricerca di una MCV non riconosciuta<sup>11-14</sup>.

Un programma di prevenzione secondaria è riservato ai pazienti con MCV nota. Tali soggetti, potenzialmente ad alto o anche altissimo rischio di futuri eventi CV<sup>2</sup>,

richiedono una valutazione clinica più particolareggiata della cardiopatia, della sua gravità e dei presidi terapeutici precedenti ed in corso. La tipologia, l'evoluzione e la gravità della problematica CV suggerirà le ulteriori indagini, tra cui ETT a riposo o da stress, RMC, imaging di perfusione nucleare, TC, per determinare il rischio attuale. È bene rammentare che il riscontro di una MCV misconosciuta o la presa d'atto di una MCV pre-esistente non devono rappresentare meccanicamente un motivo per rifiutare la terapia oncologica, ma, piuttosto, essere considerati un'opportunità per ottimizzare il rischio CV prima e durante il trattamento.

Ulteriori fattori che aggiungono complessità alla valutazione del rischio di base CV sono il tipo e la prognosi del cancro, nonché il tipo, la durata e l'intensità del trattamento antineoplastico<sup>2,3,15</sup> (vedi Cap. 5). La problematica del rapporto rischio/beneficio della terapia oncologica dovrebbe essere discussa con l'oncologo o l'ematologo, nel contesto di un servizio specializzato di cardio-oncologia, se disponibile, includendo anche il paziente ed i caregiver.

La valutazione dei FRCV dovrebbe essere integrata con l'ECG basale a riposo, insieme con il dosaggio dei biomarcatori e l'imaging cardiaco. In particolare, l'ECG a 12 derivazioni è un test facilmente disponibile che può fornire importanti indizi su una eventuale MCV sottostante. Evidenze all'ECG quali dilatazione delle camere cardiache, anomalie di conduzione, aritmie, ischemia, IMA pregresso, bassi voltaggi, devono essere interpretati nel contesto clinico. Un ECG di base è particolarmente raccomandato in vista di un trattamento oncologico che potrebbe causare un allungamento del QTc<sup>16-18</sup>. In tale caso, è consigliato misurare il QTc utilizzando la correzione di Fridericia (QTcF)<sup>16-18</sup>. Quando il QTcF basale è allungato, è necessario attuare la correzione delle cause reversibili, nonché l'identificazione di condizioni genetiche che possano determinare tale anomalia. La presenza di dilatazione atriale sinistra all'ECG basale è stata riconosciuta come un predittore per lo sviluppo di FA durante CHT con ibrutinib<sup>19-20</sup>. La presenza di ritardi di conduzione A-V e di complessi atriali prematuri è risultata associata con lo sviluppo di aritmie atriali in pazienti sottoposti a trapianto autologo di CSE.

In conclusione, in base alle attuali raccomandazioni, l'ECG va eseguito in tutti i pazienti che inizino una terapia contro il cancro (Classe IC), come parte integrante della valutazione del rischio CV basale<sup>1</sup>. Nei pazienti con anomalie all'ECG basale pre-trattamento (BAV di secondo grado; blocco di branca sinistra; blocco di branca destra; BAV di primo grado con allungamento dell'intervallo PR >300 ms; onde Q in due o più derivazioni contigue; FA o flutter atriale non diagnosticati in precedenza; ipertrofia VS; allungamento del QTc >450 ms per gli uomini e >460 ms per le donne) è raccomandato il loro invio al cardiologo (Classe IC), meglio se appartenente ad un ambulatorio di cardio-oncologia o, in alternativa, ad un cardiologo esperto nel management delle MCV nei pazienti oncologici.

## 7.2. Ecocardiografia

L'ETT rappresenta uno strumento di prima linea per la diagnosi di DC-TC, specialmente in caso di utilizzo di particolari classi di farmaci, tra cui ANT ed anti-HER2. L'introduzione della target-therapy ha esteso il problema della CTS oltre la CHT convenzionale.

Il primo documento di consenso sull'utilizzo dell'imaging cardiaco multimodale nel paziente oncologico, pubblicato in collaborazione tra l'ASE e l'EACVI nel 2014, sottolineava i vantaggi dell'ecocardiografia in questo setting, rappresentati dalla disponibilità, riproducibilità, sicurezza, basso costo ed elevato potenziale diagnostico<sup>21</sup>. Un sondaggio promosso dall'EACVI nel 2020 in 104 ospedali di 35 diverse nazioni ha mostrato che il 74% dei centri eseguiva un ETT in tutti i pazienti in procinto di iniziare un trattamento oncologico con potenziale CTS, mentre il 36% sottoponeva all'indagine solo quelli con noti FRCV o MCV<sup>22</sup>.

In considerazione del crescente numero di pazienti sottoposti a terapie oncologiche, le recenti LLGG ESC del 2022<sup>1</sup> hanno chiarito le indicazioni e le modalità di selezione dei pazienti con cancro da sottoporre a screening ecocardiografico. In particolare, l'ETT viene raccomandato come tecnica di imaging iniziale (Classe I, livello di evidenza C) per lo studio della funzione cardiaca prima di avviare un trattamento con potenziale CTS, mentre la RMC è riservata a pazienti con ETT non diagnostico o non disponibile.

Come si evince dalla Tabella 1, l'indicazione ad un ETT basale pre-trattamento è di classe I, indipendentemente dal livello di rischio, se il paziente dovrà essere sottoposto a terapia con ANT o anti-HER2. Per le altre terapie, l'indicazione all'ETT, con l'eventuale associazione del dosaggio di biomarcatori come l'hs-cTn o i PN, varia a seconda di un rischio basso, moderato, alto o molto alto. Anche la ripetizione dell'ETT durante e al termine della terapia antitumorale varia a seconda del tipo di trattamento e del rischio individuale del paziente.

Nel caso delle ANT, tutti i pazienti hanno indicazione in classe I ad eseguire un ETT nei 12 mesi successivi al termine del trattamento. In caso di rischio elevato o molto elevato, l'ETT è raccomandato anche ogni 2 cicli ed entro i 3 mesi dal termine della terapia.

In caso di terapia con anti-HER2, oltre all'ETT basale è raccomandato, in tutti i pazienti, un ETT ogni 3 mesi dall'inizio della terapia fino ad un anno, con un ulteriore controllo dopo 12 mesi dalla fine del trattamento. Comunque, in caso di rischio CV alto o molto alto, questo timing di follow up può essere accorciato. Nella Tabella 1 sono descritte le attuali indicazioni all'ETT basale per i più comuni trattamenti oncologici.

Indipendentemente, però, dalle indicazioni delle LLGG, la crescente automatizzazione delle misurazioni, che accelera l'esecuzione dell'esame e l'estrema utilità delle informazioni ottenute in termini di migliore gestione clinica dell'eventuale CTS, suggeriscono l'esecuzione di un ETT pre-trattamento in tutti i pazienti (Figura 1).

### **7.2.1. FEVS ed altri parametri dell'ETT**

Per quanto riguarda il tipo di analisi ecocardiografica utile in cardio-oncologia, la valutazione seriata della funzione sistolica del VS rappresenta sicuramente la principale indicazione all'esecuzione dell'esame. L'attuale definizione di CTS si basa, infatti, sulla riduzione della FEVS e/o sulle relative modifiche del GLS<sup>1</sup> (Tabella 2). L'ecocardiografia 3D costituisce la modalità ecocardiografica raccomandata per la stima della FEVS e dei volumi ventricolari. In alternativa, si può usare il metodo di Simpson biplano modificato all'eco 2D<sup>23</sup>.

In sintesi, al fine di stratificare il rischio di sviluppare CTS e facilitare l'identificazione

**Tabella 1.** Raccomandazioni per lo screening dei pazienti trattati con terapie antitumorali a rischio di sviluppare CTS [adattata da Lyon A et al. ESC Guidelines on cardio-oncology 2022]

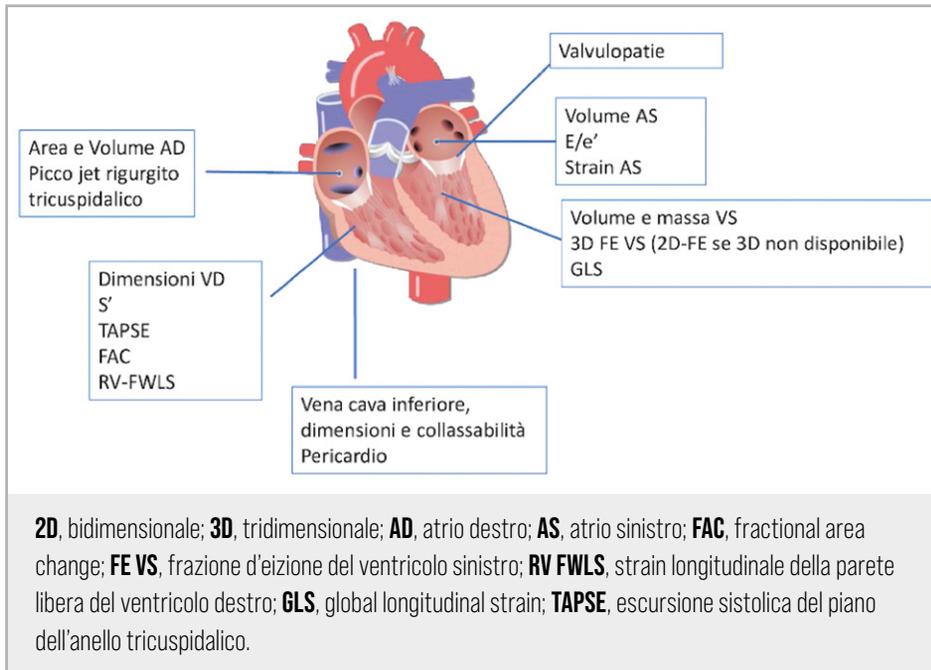
Classe farmaco	Livello di rischio	ETT
ANT	Alto/molto alto	●
	Moderato, basso	●
Anti-HER2	Alto/molto alto	●
	Moderato, basso	●
Fluoropirimidine	Precedenti MCV	●
Inibitori VEGF	Alto/molto alto	●
	Moderato	●
	Basso	●
Inibitori TK BCR-ABL II e III gen	Tutti i pazienti	●
Inibitori BTK	Alto/molto alto	●
Inibitori proteasoma	Alto/molto alto	●
	Moderato, basso	●
Inibitori RAF e MEK	Alto/molto alto	●
	Moderato, basso	●
ICI	Alto/molto alto	●
	Tutti gli altri	●
Osimertinib	Tutti i pazienti	●
CAR-T e TIL	Precedenti MCV	●
	Tutti gli altri	●
RT con volume che include il cuore	Precedenti MCV	●
Trapianto cellule staminali ematopoietiche	Tutti i pazienti	●

● Classe I ● Classe IIa ● Classe IIb

delle variazioni patologiche durante il trattamento, è indicata la misura della FEVS e del GLS in tutti i pazienti sottoposti all'ETT prima di iniziare un trattamento oncologico con potenziale CTS<sup>1</sup>.

Un valore di FE borderline (50-54%) o ridotto (<50%) alla valutazione basale, rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo successivo di CTS, in particolare nei pazienti che iniziano terapia con ANT e trastuzumab.

Sebbene il calo della FEVS venga utilizzato per predire lo sviluppo di SC<sup>24</sup>, l'attendibilità della valutazione seriale della FEVS nel setting oncologico rimane controversa<sup>25</sup>. I limiti della misurazione della FEVS all'ecocardiografia 2D includono la sua incapacità di rilevare piccoli cambiamenti nella contrattilità del VS, la visualizzazione a volte inadeguata del vero apice del VS e la variabilità intra- ed inter-operatore delle misurazioni. Inoltre, modifiche delle condizioni di carico, di frequente riscontro nei pazienti sottoposti a CHT (es. aumento dei liquidi circolanti per terapie infusionali, perdita di liquidi conseguente a vomito o diarrea, alterazioni della pressione arteriosa



**Figura 1.** Parametri ecocardiografici raccomandati nella valutazione dei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia.

**Tabella 2.** Definizione di CTS indotta da chemioterapia secondo le nuove LGG ESC 2022

<b>Cardiotossicità indotta da chemioterapia sintomatica (Scompenso cardiaco)</b>	Molto severa	Scompenso cardiaco che richiede supporto inotropo, circolatorio meccanico o considerazione di trapianto
	Severa	Ospedalizzazione per scompenso cardiaco
	Moderata	Necessità di intensificare terapia domiciliare diuretica e dello scompenso
	Lieve	Sintomi lievi di scompenso, che non richiedono modifiche terapeutiche
<b>Cardiotossicità indotta da chemioterapia asintomatica</b>	Severa	Nuova riduzione FEVS < 40%
	Moderata	Nuova riduzione FEVS $\geq 10$ punti percentuali fino ad una FE del 40-49% Oppure Nuova riduzione FEVS < 10 punti percentuali fino ad una FE del 40-49% E nuova riduzione relativa del GLS > 15% rispetto al basale oppure nuova risalita dei biomarkers cardiaci
	Lieve	LVEF $\geq 50\%$ E nuova riduzione relativa del GLS > 15% rispetto al basale e/o nuova risalita dei biomarkers cardiaci

e della frequenza cardiaca per stress emotivi o dolore, ecc.) devono essere prese in considerazione in questo setting clinico, in quanto possono interferire con la stima dei volumi cardiaci, della FEVS e del GLS.

La valutazione della funzione diastolica in pazienti sottoposti a terapia oncologica è, altresì, fondamentale per escludere lo sviluppo di uno HFpEF. Alterazioni isolate della funzione diastolica sono state descritte come segni precoci di DVS indotta da

ANT<sup>26</sup>. Nonostante che nessun parametro diastolico abbia dimostrato un valore prognostico nello sviluppo di CTS, è consigliabile eseguire una valutazione completa della funzione diastolica del VS, che includa una stima del grado di disfunzione e delle pressioni di riempimento non invasive del VS, secondo le raccomandazioni ASE-EAE<sup>27</sup>.

Sebbene la DVD possa, non di rado, essere riscontrata in pazienti oncologici per diretto coinvolgimento neoplastico o come risultato dell'effetto di CTS della CHT, una chiara definizione di CTS che si basi su parametri ecocardiografici del VD attualmente non esiste<sup>28</sup>. Ciò nonostante, una valutazione quantitativa delle dimensioni e funzioni del VD dovrebbe sempre essere effettuata per escludere un possibile coinvolgimento delle camere destre; è, inoltre, importante l'identificazione di versamenti pleurici, spesso associati a linfomi o a trattamento con TKI. Inoltre, l'analisi morfologica e funzionale delle sezioni destre è molto utile per la diagnosi di eventi TE e/o IAP secondari sia a trattamenti con riconosciuta tossicità vascolare (es. dasatinib e rischio di IAP e versamento pleurico, lenalidomide e talidomide e aumentato rischio TE) sia al cancro stesso (es. carcinoma gastrico e del pancreas, mieloma multiplo e aumentato rischio TE).

Infine, in tutti i pazienti oncologici è indispensabile lo studio approfondito delle valvole cardiache, per escludere la presenza di tumori primitivi o secondari che possano interferire con la funzionalità delle valvole, nonché nei soggetti sottoposti a concomitante o precedente RT<sup>29</sup>.

Considerato l'aumentato rischio di endocardite a cui sono esposti coloro che sviluppano pancitopenia indotta da CHT, una particolare attenzione deve essere riservata ai soggetti con lesioni valvolari predisponenti (es. difetti congeniti) o con cateteri venosi centrali.

## 7.2.2. GLS

L'ecocardiografia, come si è detto, grazie alla sua elevata disponibilità e alla mancanza di esposizione alle radiazioni ionizzanti, svolge un ruolo preferenziale quale strumento diagnostico per il monitoraggio della funzione cardiaca e il riconoscimento precoce della CTS<sup>30</sup>.

Il parametro ecocardiografico ideale dovrebbe possedere una bassa variabilità biologica e strumentale (intra- e/o inter-operatore) ed essere in grado di rilevare in maniera precoce le minime variazioni della funzione cardiaca conseguenti alla CTS dei farmaci chemioterapici. L'attuale definizione di DC-TC si basa sulla riduzione della FEVS e/o su variazioni relative del GLS<sup>1</sup>.

Il GLS è un parametro ottenuto con tecnica ecocardiografica 2D speckle-tracking dall'elaborazione di immagini di elevata qualità, acquisite dalle 3 sezioni apicali (4-,3-,2 camere) del VS, con un frame rate ottimale uguale o superiore a 60 fps. Esso è un indice di funzione longitudinale del VS, abile a slatentizzare la disfunzione sistolica correlata ad alterazioni della contrattilità, prima che si verifichi la riduzione della FEVS.

Il GLS è particolarmente utile, pertanto, nella diagnosi delle varie forme di HFpEF. Il cut-off di normalità validato in letteratura è di  $-20 \pm 2\%$ .

Il GLS è stato introdotto in cardio-oncologia per superare i limiti della diagnosi di CTS basata sulla FEVS. Questa, infatti, presenta una variabilità intra- e inter-osservatore

del 10-13%, dunque analoga alla differenza percentuale richiesta per la diagnosi di CTS nei pazienti asintomatici<sup>31</sup>. La FE calcolata con ecocardiografia 3D, avendo una variabilità ridotta al 5-6%, permette di superare tale limite, ma non consente, comunque, di identificare la disfunzione subclinica. Al contrario, l'analisi dello strain miocardico permette lo studio della deformazione miocardica, che presenta maggiore sensibilità e accuratezza rispetto alla FEVS nel rilevare precocemente alterazioni della funzione cardiaca secondarie a danno da CHT.

Inizialmente, in diversi modelli animali è stato dimostrato che l'esposizione dei cardiomiociti a doxorubicina determinava una riduzione dello strain miocardico, insieme con un danno cellulare caratterizzato da vacuolizzazione del citoplasma e perdita delle miofibrille. Sia la riduzione dello strain che il danno cellulare risultavano, inoltre, direttamente proporzionali alle dosi di doxorubicina e alla durata dell'esposizione al farmaco. Successivamente, numerosi studi condotti su modelli clinici hanno evidenziato come la riduzione dello strain e, in particolare, del GLS, precedesse il calo della FEVS in pazienti trattati con ANT e/o anti-HER2.

Negishi et al. hanno osservato, in una popolazione consecutiva di donne con carcinoma mammario sottoposte a trattamento combinato con ANT e trastuzumab, che una riduzione del GLS dell'11% rispetto al valore basale (CI al 95% 8,3%-14,6%) era il cut-off ottimale per predire lo sviluppo di CTS<sup>32</sup>.

Questi dati sono stati confermati da una revisione sistematica della letteratura che ha incluso 1.504 pazienti sottoposti a CHT, nei quali una soglia di riduzione del GLS compresa tra il 10% e il 15% rappresentava il parametro più utile per predire, con largo anticipo, l'insorgenza di CTS<sup>33</sup>.

Pertanto, facendo riferimento ai limiti più alti del CI al 95%, nel primo documento di consenso sull'imaging multimodale nei pazienti sottoposti a trattamento antitumorale è stato introdotto il cut-off del 15% di riduzione relativa del GLS rispetto al basale quale marker di disfunzione subclinica del VS<sup>21</sup>. Tale valore è stato confermato nel Position Paper dell'ESC del 2016<sup>3</sup> e, infine, nelle ultime LLGG ESC. Queste raccomandano, se disponibile, la misurazione pre-trattamento del GLS in tutti i pazienti da sottoporre a trattamento antitumorale con potenziale CTS<sup>1</sup>. A causa della variabilità esistente tra i vari produttori di ecografi, è di fondamentale importanza che il monitoraggio seriato venga effettuato utilizzando sempre lo stesso software.

Alcuni studi hanno anche identificato uno specifico pattern regionale di danno miocardico secondario a trattamenti antineoplastici, che coinvolge in particolare l'apice ed il setto, in aggiunta alla riduzione globale dello strain<sup>34</sup>.

L'importanza dell'identificazione della disfunzione subclinica mediante lo strain risiede nella possibilità di iniziare precocemente un trattamento di cardioprotezione, quando il danno non sia ancora irreversibile e clinicamente evidente, allo scopo di ridurre l'incidenza di SC.

Tuttavia, nonostante la maggiore sensibilità del GLS rispetto alla FEVS nel riscontro precoce di CTS, il Succour Trial non ha dimostrato la superiorità di una strategia di cardioprotezione GLS-guidata rispetto a quella basata sulla FEVS nella prevenzione della DC-TC<sup>35-36</sup>. Peraltro, il basso rischio generale della popolazione inclusa nel trial ha rappresentato un forte limite dello studio, influenzandone probabilmente i risultati; al contrario, sarebbe auspicabile un'adeguata selezione dei

pazienti da sottoporre a monitoraggio strumentale e ad eventuale cardioprotezione. Ciò consentirebbe di instaurare una strategia di CTS permissiva fondata sul monitoraggio, il precoce riconoscimento e la pronta gestione della CTS subclinica, al fine di consentire al paziente di proseguire il trattamento antitumorale<sup>37</sup>. La sola riduzione relativa >15% del GLS, in assenza di sintomatologia clinica e/o riduzione della FEVS, rappresenta infatti un campanello d'allarme che deve spingere oncologo e cardiologo ad instaurare un monitoraggio più ravvicinato ed un'eventuale terapia di cardioprotezione. Coerentemente, le LLGG ESC del 2022 raccomandano di continuare il trattamento oncologico con monitoraggio CV (Classe I) e di iniziare terapia con ACEi/ARB e/o betabloccanti (Classe II livello di evidenza B) in caso di calo del GLS  $\geq 15\%$  e normale FEVS (CTS lieve) nel monitoraggio della CTS da ANT e trastuzumab (Figura 2).

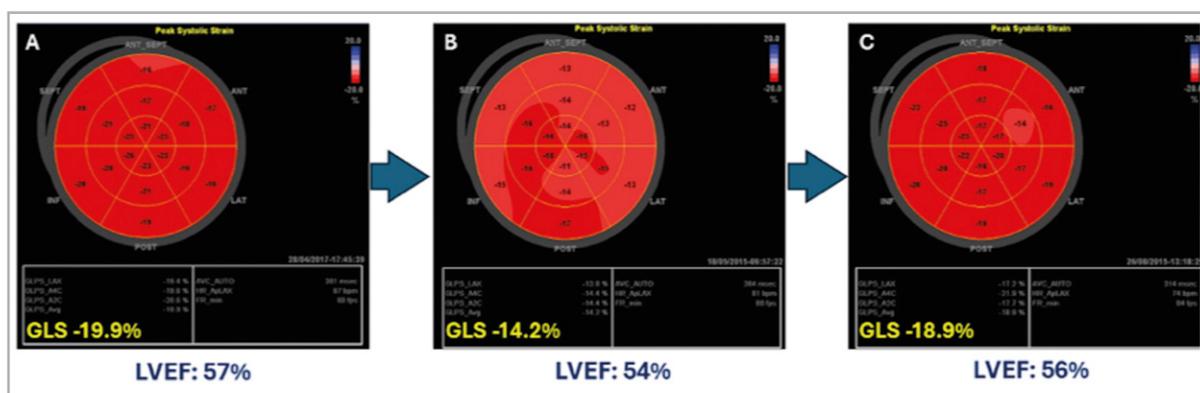
### 7.2.3. Prospettive future

Nonostante i vantaggi dell'analisi con GLS nello slantizzare la CTS precoce, esistono dei limiti intrinseci alla metodica, in particolare, la carico dipendenza, di cui si deve tener particolare conto nei pazienti oncologici che spesso hanno problemi di ipertensione (aumentato post-carico) o di ipovolemia (ridotto precarico).

In relazione al limite della dipendenza del GLS dal post-carico, alcuni studi hanno indagato il possibile ruolo del myocardial work nel monitoraggio della CTS, in quanto, grazie alla sua caratteristica di superare il limite della carico-dipendenza proprio del GLS, potrebbe fornire uno strumento più sensibile e specifico<sup>38-39</sup>.

Anche lo studio della funzione atriale mediante strain è stato indagato quale possibile marker di disfunzione subclinica in pazienti sottoposti a trattamenti oncologici con CTS, mostrando risultati promettenti<sup>40</sup>.

In considerazione dei primi incoraggianti dati, sarebbe auspicabile una più ampia valutazione dello strain di tutte le camere cardiache nei pazienti oncologici, con possibile applicazione del myocardial work laddove si pensi che il GLS possa essere fortemente limitato da alterazioni del carico. In ogni caso, a tutt'oggi, il GLS rimane l'unico parametro di strain miocardico raccomandato dalle società scientifiche nel setting cardio-oncologico.



**Figura 2.** Esempio di utilizzo del GLS in Cardio-Oncologia.

Paziente di 61 aa affetta da ca mammario sottoposta a trattamento con epirubicina + ciclofosfamide III cicli seguito da Trastuzumab XIII cicli, che mostra cardiotoxicità asintomatica di grado lieve durante il VII ciclo di trastuzumab (Figura 2B) che recupera dopo trattamento cardioprotettivo con ACE inibitori e betabloccanti, in assenza di sospensione del trattamento chemioterapico (Figura 2C).

In conclusione, è importante sottolineare che l'analisi strain con il calcolo del GLS non dovrebbe essere riservata ai pazienti sottoposti a trattamenti convenzionali con ANT e/o trastuzumab, per i quali esistono le maggiori evidenze scientifiche, ma dovrebbe essere estesa a tutti i pazienti che ricevono i nuovi trattamenti antineoplastici mirati al bersaglio molecolare e l'immunoterapia.

## 7.3. Biomarcatori sierici

I biomarcatori sierici rappresentano uno strumento riproducibile, sensibile, minimamente invasivo e poco costoso per esplorare i possibili effetti CV dei trattamenti antineoplastici. Essi sono utili strumenti nella stratificazione del rischio, nella diagnosi precoce della CTS, nel follow-up e nella prognosi dei pazienti oncologici. Tuttavia, ad oggi, le raccomandazioni sul loro possibile utilizzo per la stratificazione del rischio di TC-TC si basano, per lo più, sull'opinione degli esperti<sup>2,15,41-43</sup>.

Le maggiori evidenze suggeriscono l'utilizzo di biomarcatori cardiaci quali: le isoforme della cTn, cTnI o cTnT ed i PN BNP e NT-proBNP.

La determinazione della concentrazione di tali biomarcatori è ritenuta utile nella stratificazione del rischio nei pazienti in cui sono previste terapie antitumorali con ANT, anticorpi monoclonali anti-HER2, inibitori del VEGF, PI, ICI, CAR-T e TIL, consentendo quindi l'identificazione dei soggetti che potrebbero trarre beneficio dall'eventuale terapia cardioprotettiva<sup>2,15,42-43</sup>.

Il dosaggio di tali biomarcatori è necessario per poter identificare il possibile danno cardiaco subclinico che potrebbe verificarsi durante il trattamento antitumorale.

### 7.3.1. cTn

Studi effettuati su pazienti, sia pediatrici che adulti, con indicazione a CHT con ANT, hanno dimostrato una maggiore probabilità di sviluppare CTS nei soggetti che rivelavano un aumento dei valori di cTn prima del trattamento<sup>44-46</sup>.

Tuttavia, nella maggior parte degli studi pubblicati non sono stati riportati dati sul valore prognostico delle misurazioni di cTn basale, probabilmente a causa della bassa prevalenza di pazienti con precedente MCV o FRCV nelle popolazioni arruolate<sup>47-49</sup>.

Uno studio molto noto, condotto su 251 donne trattate con trastuzumab per tumore al seno HER2-positivo in fase iniziale, ha osservato nel 19% delle pazienti lo sviluppo di DVS durante il trattamento; in queste donne, sono stati riscontrati valori di hs-cTnI al basale >0,80 ng/L. Inoltre, tali elevati livelli del biomarcatore si sono dimostrati predittivi di mancato recupero della funzione cardiaca, nonostante la terapia ottimale messa in atto per l'IC<sup>50</sup>.

Questi risultati sono stati confermati in uno studio successivo, effettuato su 533 pazienti con tumore al seno che hanno effettuato misurazioni ripetute di hs-cTnI ed hs-cTnT durante CHT con trastuzumab. L'aumento della concentrazione di hs-cTnI (0,40 ng/L) e hs-cTnT (0,14 ng/L) è stato associato ad un aumento circa quadruplo del rischio di sviluppare DVS<sup>51</sup>.

Tuttavia, data l'elevata percentuale di pazienti con precedente esposizione alle ANT in entrambi gli studi sopra riportati, i livelli elevati di cTn riscontrati non possono essere considerati come valore di riferimento.

## 7.3.2. PN

I PN sono, a loro volta, biomarcatori impiegati nella stratificazione del rischio CV. Diversi studi hanno dimostrato l'utilità della loro misurazione al basale e delle rispettive variazioni valutate con dosaggi seriatî nel predire la CTS legata all'uso dei farmaci chemioterapici<sup>52-54</sup>.

Nei pazienti affetti da mieloma multiplo, un aumento dei PN pre-trattamento può rappresentare un marcatore di prognosi avversa. In 109 pazienti con mieloma recidivante, livelli di BNP >100 pg/ml o NT-proBNP >125 pg/ml prima dell'inizio del trattamento con carfilzomib sono risultati associati a un odds ratio di 10,8 per successivi eventi avversi CV<sup>55</sup>.

Ad oggi, la determinazione dei PN al basale è raccomandata soprattutto in pazienti con rischio alto/molto alto. Inoltre, dovrebbe essere presa in considerazione anche in pazienti a rischio basso/moderato prima della terapia con PI.

## 7.3.3. Biomarcatori. Come utilizzarli

Valori elevati al basale di biomarcatori cardiaci (inclusi hs-cTnT e NT-proBNP) appaiono fortemente correlati alla mortalità per tutte le cause, suggerendo che la presenza di una lesione miocardica subclinica potrebbe essere direttamente legata alla progressione della malattia (dati estrapolati da uno studio condotto su 555 pazienti affetti da vari tipi di tumore)<sup>56</sup>.

Non mancano risultati contrari, come quelli dello studio CARDIOTOX (registro di TC-TC), condotto su 855 pazienti sottoposti a differenti trattamenti antineoplastici (compresa la RT), i quali escludono che l'aumento al basale, sia di cTn che di NT-proBNP, si associ allo sviluppo di grave DVS imputabile alla terapia del cancro<sup>57</sup>.

Le LLGG ESC 2022 raccomandano fortemente (Classe I) il dosaggio dei biomarcatori cTn e PN prima dell'inizio della terapia antineoplastica, in relazione al tipo di trattamento e al rischio di CTS ad esso correlato e se esiste la possibilità di ri-misurarli durante il trattamento<sup>1</sup> (Tabella 3).

Per quanto attiene i valori di riferimento, i cut-off considerati suggestivi di CTS sono: una cTnI/cTnT >99° percentile, un BNP  $\geq 35$  pg/mL o un NT-pro-BNP  $\geq 125$  pg/mL, ovvero un ulteriore, significativo incremento rispetto al valore basale, indipendentemente dal tipo dei test utilizzati per i dosaggi<sup>1</sup>.

Inoltre, un incremento dei biomarcatori cTn/BNP è criterio diagnostico per le forme lievi e moderate di CTS nei pazienti asintomatici e di miocardite correlata al trattamento con ICI.<sup>1</sup>

Il timing del dosaggio dei biomarcatori durante il trattamento con ANT, anticorpi monoclonali anti-HER2, inibitori del VEGF, PI, ICI, CAR-T e TIL è strettamente dipendente dal profilo di rischio del paziente: nei soggetti a rischio alto e molto alto, il dosaggio va eseguito più spesso, anche prima di ogni ciclo di trattamento; in quelli a rischio moderato e lieve, il numero di dosaggi è inferiore durante il trattamento, ma è d'obbligo un dosaggio a 12 mesi dalla fine della terapia<sup>1</sup>.

La valutazione basale ed il monitoraggio sierico di cTn e PN non solo consentono lo screening e la diagnosi precoce di CTS durante la CHT, ma risultano utili nella scelta terapeutica iniziale e nelle successive, eventuali modifiche<sup>42,52,58-61</sup>.

In merito alla possibilità di iniziare un trattamento di cardioprotezione sulla base di un incremento dei biomarcatori, gli studi hanno prodotto risultati contrastanti:

**Tabella 3.** Raccomandazioni per lo screening con biomarcatori nei pazienti trattati con terapie antitumorali a rischio di sviluppare CTS [adattata da Lyon A et al. ESC Guidelines on cardio-oncology 2022]

Classe farmaco	Livello di rischio	PN	Troponina Hs
Antracicline	Alto/molto alto	■	■
	Moderato, basso	■	■
Anti-HER2	Alto/molto alto	■	■
	Moderato, basso	■	■
Fluoropirimidine	Precedenti MCV		
Inibitori VEGF	Alto/molto alto	■	
	Moderato	■	
	Basso		
Inibitori TK BCR-ABL II e III gen	Tutti i pazienti		
Inibitori BTK	Alto/molto alto		
Inibitori proteasoma	Alto/molto alto	■	
	Moderato, basso	■	
Inibitori RAF e MEK	Alto/molto alto		
	Moderato, basso		
ICI	Alto/molto alto	■	■
	Tutti gli altri	■	■
Osimertinib	Tutti i pazienti		
CAR-T e TIL	Precedenti MCV	■	■
	Tutti gli altri	■	■
RT con volume che include il cuore	Precedenti MCV		
Trapianto cellule staminali ematopoietiche	Tutti i pazienti	■	

● Classe I    ● Classe IIa    ● Classe IIb

**BCR-ABR:** breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus; **BTK:** Bruton tyrosine kinase; **CAR-T:** chimeric antigen receptor T cell; **ETT:** ecocardiogramma transtoracico; **HER2:** human epidermal receptor 2; **Hs:** elevata sensibilità; **MCV:** malattie cardiovascolari; **MEF:** mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; **PN:** peptidi natriuretici; **RAF:** rapidly accelerated fibrosarcoma; **RT:** radioterapia; **TIL:** tumore infiltrante linfociti; **TK =** tirosin kinasi; **VEGF:** vascular endothelial growth factor inhibitors.

il PRADA trial<sup>62</sup> ha escluso l'utilità dell'uso in combinazione di candesartan e metoprololo in prevenzione primaria (nessuna differenza nelle variazioni di cTnI e cTnT tra i gruppi con e senza terapia di cardioprotezione); il CECCY trial<sup>63</sup>, invece, sebbene non abbia dimostrato un impatto significativo del carvedilolo sulla riduzione precoce della FEVS, ha prodotto una significativa riduzione dei valori di cTn ed una migliorata funzione diastolica.

Pertanto, le attuali LLGG ESC raccomandano che nei pazienti sottoposti a terapia con ANT o anti-HER2 venga consentito di proseguire il trattamento antineoplastico pur in presenza di aumento dei biomarcatori, ma senza comparsa di sintomi di SC, nè calo della FEVS (DC-TC lieve) (Classe I); ad un tempo, però, va iniziato un

monitoraggio clinico CV ed instaurata una cardioprotezione con ACEi/ARB e/o beta bloccanti (Classe II livello di evidenza B)<sup>1</sup>.

Tali raccomandazioni, però, sono risultate confutate dai risultati dell'atteso e di recente pubblicato Cardiac CARE trial<sup>64</sup>. Lo studio, prospettico e controllato, condotto su 175 pazienti con cancro mammario, prevedeva l'uso di alte dosi di candesartan e carvedilolo guidato dal monitoraggio della hs-cTn. La cardioprotezione combinata a 2 farmaci non ha prevenuto la CTS dell'ANT, intesa come calo della FEVS a 6 mesi dalla fine del trattamento.

Invero, molte critiche sono state mosse alle conclusioni del Cardiac CARE. Tra queste, la scarsa numerosità del campione ed il suo basso profilo di rischio, il cut-off di FEVS usato per definire il calo della funzione sistolica (5%), il breve periodo di follow-up ed i valori soglia di hs-cTn, considerati arbitrari<sup>65</sup>.

Occorre, tuttavia, ricordare che il rilascio di cTn e PN differisce per i diversi trattamenti antitumorali; un aumento del livello del biomarcatore dovrebbe essere contestualizzato nel quadro clinico del paziente (tempistiche del trattamento della neoplasia e comorbidità). È importante considerare che non esistono valori di riferimento riconosciuti e condivisi di biomarcatori CV per i pazienti malati di cancro e per coloro che sono in trattamento. Inoltre, i livelli di cTn e PN possono differire tra un laboratorio e l'altro ed essere influenzati da molteplici fattori, quali età, sesso, funzionalità renale, obesità, infezioni, nonché dalle comorbidità, come FA ed embolia polmonare<sup>42,66-68</sup>.

Recentemente, sono stati individuati nuovi biomarcatori potenzialmente utili, se dosati prima del trattamento, alla stratificazione del rischio di sviluppo di TC-TC. Candidati al ruolo di biomarcatori sono: la mieloperossidasi, i metaboliti della proteina C-reattiva, della galectina-3, dell'arginina-NO, il fattore di differenziazione della crescita-15, il fattore di crescita placentare, la TK-1 fms-like, gli acidi micro-ribonucleici e l'immunoglobulina E<sup>68-72</sup>.

Tuttavia, le limitate evidenze scientifiche della letteratura non supportano, ad oggi, la misurazione routinaria di queste molecole, per le quali è necessario effettuare ulteriori studi di validazione.

## 7.4. Imaging vascolare. Ecocolor-Doppler, ABI, AS

Lo sviluppo di AOP è una nota, possibile complicanza di alcuni trattamenti antitumorali. In particolar modo, i TKI BCR-ABL di II e III generazione, rispettivamente nilotinib e ponatinib, sono stati associati ad un incremento di AOP. Le LLGG ESC raccomandano uno screening per pre-esistente AOP e per i principali FRCV, in particolare il DM, in tutti i pazienti che devono essere sottoposti al suddetto tipo di trattamento<sup>1</sup>. Tuttavia, mancano indicazioni stringenti riguardo l'eventuale necessità di eseguire un ecocolor-Doppler dei TSA e/o degli arti inferiori. Al contrario, viene consigliato di effettuare una misura dell'ABI.

L'ABI è un parametro semplice da calcolare nel sospetto clinico di AOP. Si basa sul rapporto tra la pressione sistolica misurata a livello dell'arteria tibiale posteriore - o a livello dell'arteria pedidia - di ciascun arto e la pressione sistolica misurata bilateralmente a livello omerale; per il calcolo viene utilizzato il valore pressorio più elevato misurato in ogni sede. In condizioni fisiologiche, la pressione tibiale è

uguale o lievemente superiore a quella omerale. La metodica più affidabile per la determinazione della pressione prevede l'uso di una sonda Doppler CW da 8 Mhz.

Come valore cut-off per confermare la diagnosi di AOP si è scelto un ABI di 0,90, valore che ha dimostrato una sensibilità ed una specificità maggiori del 90% per la diagnosi di AOP rispetto all'indagine angiografica. Il valore soglia di ABI  $\leq 0,90$  è ampiamente condiviso ed utilizzato, ma non deve essere considerato lo spartiacque assoluto per la diagnosi o l'esclusione di AOP, in quanto la presenza di circoli collaterali o l'aumentata rigidità della parete arteriosa possono determinare valori più elevati di ABI, pur in presenza di AOP. D'altronde, le stesse LLGG ESC 2022 sulla gestione delle MCV nei pazienti diabetici raccomandano l'esecuzione dell'ABI come test di screening, unitamente alla visita clinica; solo in caso di comparsa di sintomi e/o riscontro di ABI  $\leq 0,9$  o  $>1,4$  consigliano un approfondimento mediante l'ecocolor-Doppler<sup>73</sup>.

Secondo le ultime LLGG sulla prevenzione CV, il Doppler dei TSA viene consigliato come test di screening solo nei pazienti a rischio CV intermedio e, comunque, in alternativa al calcolo dello score del CAC alla TC, quando questo non si possa effettuare<sup>74</sup>. Pertanto, anche nella popolazione generale le raccomandazioni allo screening CV mediante le tecniche Doppler risultano abbastanza limitate.

Sebbene anche le specifiche LLGG ESC 2022 di cardio-oncologia non suggeriscano un impiego estensivo dell'ecocolor-Doppler come metodica di screening CV, non può non considerarsi l'impatto che un eventuale sviluppo o progressione di AOP pre-esistente potrebbe avere sui pazienti oncologici, in termini di gestione e rischio di interruzione del trattamento antitumorale. In tali pazienti, pertanto, potrebbe essere auspicabile effettuare uno screening comprensivo di Doppler dei TSA e degli arti inferiori, prima dell'inizio del trattamento antitumorale, allo scopo di identificare i pazienti con pre-esistente AOP, che possano necessitare di un più stretto monitoraggio o di un eventuale trattamento.

Dal momento che l'esecuzione di un ecocolor-Doppler dei TSA e degli arti inferiori in tutti i pazienti candidati a trattamenti con tossicità vascolare potrebbe scontrarsi, nella pratica quotidiana, con problematiche logistiche ed organizzative, si potrebbe riservare tale screening ai pazienti con un profilo di rischio CV di base elevato (es. diabetici, dislipidemicici, coronaropatici noti, ecc). Al contrario, nei pazienti a basso rischio CV e che non presentano AOP al basale, potrebbe essere consigliato un follow-up con misurazione dell'ABI, così come suggerito dalle LLGG. Nel caso di riscontro di valori alterati dell'ABI, potrebbe essere suggerito un approfondimento mediante metodiche Doppler.

In caso di RT alla regione testa/collo, in ragione del noto rischio di sviluppo di arteriopatia secondaria, l'esecuzione di un ecocolor-Doppler dei TSA è raccomandata nei pazienti a più alto rischio (in relazione alla dose di radiazione e al profilo di rischio CV) ad un anno dal trattamento e, in seguito, ogni 3-5 anni<sup>75</sup>.

Recentemente, grande enfasi è stata posta sul ruolo dell'AS per l'identificazione di alterazioni vascolari subcliniche nei pazienti con cancro trattati con farmaci con profilo di tossicità vascolare elevata e/o con RT<sup>76</sup>. L'aumento dell'AS è, infatti, molto precoce, anticipando l'incremento dello spessore medio-intimale. Inoltre, è stato dimostrato che la PWV è un forte predittore di mortalità globale e di eventi CV<sup>77</sup>. Nella pratica clinica vi sono tre diversi metodi per misurare AS: la PWV carotido-femorale (cf-PWV), la PW centrale e la AS locale. Inoltre, sono stati sviluppati

dispositivi di echo-tracking a radiofrequenze per misurare l'elasticità carotidea e le variazioni di diametro con un'altissima precisione.

L'AS locale può essere valutata anche con risonanza, ma questo metodo richiede costose attrezzature ed un elevato livello di competenza tecnica<sup>78</sup>. L'AS regionale può essere, invece, analizzata con diversi dispositivi e metodi, come mecano-trasduttori, tonometri e sonde Doppler ed eco Doppler.

Il trattamento con anti-VEGFR è risultato associato ad un marcato aumento della pressione arteriosa, misurata sia a livello brachiale che centrale e ad un precoce irrigidimento aortico<sup>79</sup>, peraltro reversibile dopo la sospensione della terapia<sup>80</sup>. Anche le ANT possono indurre aumento precoce (a 4 mesi) dell'AS.<sup>81</sup> Infine, nei lungo sopravvissuti al cancro è stata riscontrata un'aumentata AS a seguito di trattamento CHT<sup>81</sup>.

Per quanto si è detto, la valutazione dell'AS potrebbe essere inclusa tra le modalità per la diagnosi precoce di danni vascolari indotti da RT, farmaci antineoplastici convenzionali e terapia a target, al fine di stratificare accuratamente il rischio CV nei pazienti trattati. Di certo, ulteriori studi sono necessari per determinare il vero valore predittivo di tale parametro e la sua pratica utilità in questo specifico scenario clinico.

## 7.5. Test provocativi

I test provocativi possono essere utilizzati nel paziente oncologico sintomatico con dolore toracico e dispnea al fine di valutare l'eventuale presenza di ischemia miocardica inducibile, soprattutto prima di iniziare farmaci che possano provocare CTS, quali fluoropirimidine, VEGFi, inibitori BCR-ABL, TKI<sup>1</sup>. Inoltre, i test provocativi possono essere indicati per meglio valutare il rischio globale in alcuni pazienti con pregressa storia di MCV, sulla base della tipologia e severità della stessa. Infine, i test provocativi di ischemia dovrebbero essere considerati nei pazienti sopravvissuti al cancro asintomatici ed eseguiti ogni 5-10 anni in chi abbia ricevuto un'elevata dose di RT mediastinica (>15 Gy MHD) a partire dai 5 anni successivi alla RT (classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B). La medesima indicazione vale per coloro in cui sia stata identificata mediante TCc una nuova CAD radio-indotta di grado moderato o severo, per guidare la gestione dell'ischemia (classe di raccomandazione I, livello di evidenza C)<sup>1</sup>.

La scelta del test provocativi nei pazienti oncologici non differisce da quella che si attua nei non oncologici e si basa sulla probabilità clinica pre-test di CAD ostruttiva, sulle caratteristiche del paziente, che controindicano un test piuttosto che un altro (finestra acustica ecocardiografica, esposizione a radiazioni, ridotta tolleranza all'esercizio fisico) e sull'expertise locale / disponibilità del test<sup>82</sup>.

I test provocativi disponibili nella pratica clinica sono: test ergometrico, ecostress fisico e farmacologico, TCc - sia basale che post-stress farmacologico -, RMC da stress, scintigrafia miocardica, CPET.

Ogni test provocativo presenta dei vantaggi e degli svantaggi e deve essere scrupolosamente selezionato, anche nel paziente oncologico (Tabella 4).

### 7.5.1. Test ergometrico

Il test ergometrico è raccomandato solo per valutare la capacità funzionale, i sintomi, le aritmie e la risposta pressoria<sup>82</sup>.

**Tabella 4.** Vantaggi e limiti dei test provocativi

Test provocativi	Indicazioni	Vantaggi	Limiti
<b>Test ergometrico</b>	- valutazione delle aritmie, capacità funzionale, risposta pressoria	- facile esecuzione - test ampiamente disponibile ma non più raccomandato	- incapacità del paziente a svolgere esercizio fisico
<b>Ecossress fisico e farmacologico</b>	- probabilità clinica pre-test di coronaropatia intermedia-alta	- valutazione della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, riserva contrattile, vitalità miocardica e ischemia, disfunzione diastolica, valvulopatie - non esposizione a radiazioni ionizzanti	- scadente finestra acustica
<b>TC coronarica (sia basale che perfusionale)</b>	- probabilità clinica pre-test di coronaropatia bassa-intermedia	- visualizzazione dell'anatomia coronarica	- esposizione a radiazioni ionizzanti - bassa disponibilità della TC da stress - non eseguibile nei pazienti con insufficienza renale severa
<b>Risonanza magnetica cardia da stress</b>	- probabilità clinica pre-test di coronaropatia intermedia-alta	- valutazione della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, caratterizzazione tissutale, ischemia inducibile e vitalità miocardica - non esposizione a radiazioni ionizzanti	- lunghi tempi di acquisizione - costi elevati - non eseguibile nei pazienti con insufficienza renale severa
<b>Scintigrafia miocardica (SPECT)</b>	- probabilità clinica pre-test di coronaropatia intermedia-alta	- valutazione di ischemia e vitalità miocardica.	- esposizione a radiazioni ionizzanti

## 7.5.2. Ecossress

L'ecossress (fisico o farmacologico) è un test funzionale non invasivo per la valutazione dell'ischemia miocardica; esso è raccomandato nei pazienti con probabilità clinica pre-test di CAD intermedia-alta e assenza di controindicazioni (quali la presenza di una finestra acustica inadeguata con impossibilità di somministrazione di mezzi di contrasto ultrasonografici).

Anche nel paziente oncologico, lo stressor fisico è da preferire, perchè più fisiologico. Dobutamina, adenosina, dipiridamolo, possono essere utilizzati per un ecossress farmacologico qualora il paziente non sia in grado di svolgere un esercizio fisico massimale. Vanno utilizzati i protocolli proposti nelle recenti LLGG e consensus<sup>83-84</sup>. L'ecossress fornisce numerose informazioni nel paziente oncologico, rappresentando il test provocativo di prima scelta in questo setting<sup>84</sup>. Rispetto agli altri, è anche il test meno costoso e associato a minore emissione di CO<sub>2</sub><sup>85-86</sup>

I numerosi parametri ecocardiografici valutati con l'ecossress hanno un valore non solo diagnostico, ma anche e, soprattutto, prognostico: la funzione del VS, la riserva contrattile - espressa sia come variazione al picco della FEVS che come incremento della forza e del GLS -, la riserva coronarica, la riserva di frequenza cardiaca, la presenza di congestione e linee B al picco dello sforzo, la presenza di valvulopatie, lo sviluppo di ipertensione polmonare, la funzione atriale sinistra, la vitalità miocardica<sup>86-89</sup>.

L'utilità dell'ecossress è stata studiata anche al basale, prima dell'inizio del trattamento antitumorale, allo scopo di stimare il rischio del paziente di sviluppare CTS<sup>83</sup>. Civelli et al hanno dimostrato che una ridotta riserva contrattile all'ecossress dobutamina - espressa come incremento della LVEF <5% - in pazienti che avrebbero iniziato una terapia con ANT era in grado di predire un rischio significativamente più elevato di sviluppare DC-TC<sup>90</sup>.

### 7.5.3. RMN da stress

Al pari degli altri test provocativi funzionali non invasivi, ha indicazione nei pazienti con probabilità clinica pre-test intermedia-alta di CAD. L'indagine non espone il paziente a radiazioni ionizzanti, ma presenta alcuni limiti: gli elevati costi, la limitata disponibilità, i lunghi tempi di acquisizione, la controindicazione all'uso del gadolinio in caso di severa disfunzione renale<sup>86-87</sup>.

La RMN rappresenta la metodica di riferimento per la misura dei volumi, della funzione contrattile e della massa miocardica di entrambi i ventricoli; inoltre, fornisce informazioni dettagliate in ambito di caratterizzazione tissutale e perfusione miocardica. In cardio-oncologia, la RMN può rivelare danni subclinici che precedono lo sviluppo clinico di una DVS correlata alla CHT<sup>91-92</sup>. La RMN da stress, combinando l'alta risoluzione spaziale con la capacità di valutare fibrosi e perfusione miocardica, può identificare con elevata accuratezza, anche nel paziente oncologico, aree di ischemia miocardica, distinguendo il miocardio vitale da quello non vitale, nell'ottica di pianificare strategie efficaci di rivascularizzazione<sup>93</sup>.

### 7.5.4. Scintigrafia miocardica

La scintigrafia miocardica (o tomoscintigrafia SPECT del miocardio) rappresenta un'altra valida alternativa per identificare anomalie nella perfusione miocardica e per stratificare il rischio d'ischemia nei pazienti oncologici<sup>94</sup>. Come la RMN da stress, essa fornisce informazioni sulla vitalità tissutale, permettendo di distinguere tra aree di ischemia reversibile e tessuti necrotici<sup>95</sup>. Tuttavia, nei pazienti oncologici non sempre l'ischemia correla con una CAD significativa, poiché in questa popolazione un ruolo eziologico preminente può essere svolto dalla disfunzione microvascolare e dallo spasmo coronarico<sup>96</sup>. La scintigrafia può dimostrarsi utile in alcuni pazienti oncologici con finestre acustiche difficoltose, come può accadere a seguito di plastiche mammarie, oppure incapaci di tollerare carichi fisici importanti. Infine, questa metodica, oltre ad avere una risoluzione spaziale limitata rispetto alla RMN, con scarse informazioni strutturali e funzionali, espone il paziente a radiazioni ionizzanti<sup>97</sup>.

### 7.5.5. TCc

La TCc è un test di imaging anatomico non funzionale. In un recente consensus pubblicato dalla Società di TC CV in collaborazione con la IC-OS, la TCc è stata raccomandata per escludere la presenza di CAD ostruttiva nei pazienti con DVS in corso di trattamento antineoplastico e probabilità pre-test di CAD da bassa ad intermedia. La TCc dovrebbe, poi, essere considerata come test di imaging iniziale nei pazienti sopravvissuti al cancro con pregressa irradiazione mediastinica e angina stabile, per valutare la CAD indotta dalla RT<sup>98</sup>. Anche la valutazione del calcio coronarico si presta ad una migliore stratificazione del rischio CV del paziente oncologico<sup>99</sup>; in particolare, la valutazione del CAC score dovrebbe essere considerata 5-10 anni dopo l'ultima RT nei pazienti asintomatici con pregressa RT mediastinica e con precedenti eventi CV, per valutare il rischio di CAD indotta da RT<sup>98</sup>.

Anche nel paziente oncologico, quando la TCc risulta non diagnostica o mostra una stenosi coronarica di incerto significato funzionale, dovrebbe essere utilizzato un test di imaging funzionale<sup>82</sup>. A questo scopo, è possibile eseguire una TC con valutazione della perfusione miocardica. La valutazione della perfusione miocardica, in aggiunta

alla valutazione del quadro coronarico, consente di identificare la presenza di un difetto fisso o reversibile di ischemia miocardica. Studi precedenti hanno dimostrato che la static TC perfusion rispetto alla dynamic TC perfusion, si associa ad una minore esposizione a radiazione ionizzanti con accuratezza diagnostica non inferiore<sup>100</sup>.

Ancora pochi studi hanno valutato nei pazienti oncologici l'applicazione della TC da stress, che potrebbe trovare applicazione in futuro. La TCc, rispetto agli altri test di imaging, si associa ad una moderata esposizione a radiazioni ionizzanti (la maggiore esposizione alle radiazioni ionizzanti avviene con la SPECT) con costi maggiori rispetto a quelli di un ecostress.

### 7.5.6. CEPT

Il CEPT è un test provocativo non invasivo che integra la valutazione della funzione cardiaca con la funzione polmonare. Nel paziente oncologico, il CEPT è stato usato per valutare la capacità funzionale e predire gli outcome nei pazienti con carcinoma polmonare sottoposti a chirurgia<sup>101</sup>. Inoltre, il CEPT potrebbe trovare ampia applicazione nella valutazione del percorso di riabilitazione del paziente oncologico<sup>102</sup> (vedi Capp. 6 e 12).

## 7.6. Imaging coronarico

Lo studio della CAD con tecniche di imaging ha due principali obiettivi: la valutazione funzionale, tesa ad individuare le conseguenze della CAD sul miocardio (test provocativi), e l'imaging anatomico (invasivo e non invasivo), volto a visualizzare l'albero coronarico per sé<sup>103</sup>.

Fino a circa 20 anni fa, la diagnosi non invasiva della CAD era basata solo su tecniche di imaging funzionale (ecocardiogramma da stress, RMC da stress, scintigrafia miocardica perfusionale), anche a causa dell'assenza di metodiche che permettessero la valutazione non invasiva dell'anatomia coronarica<sup>104-106</sup>. Lo studio TC, soprattutto dopo l'introduzione degli scanner a 64 strati tramite la CTCA, è ormai diventato un valido strumento diagnostico in determinati setting clinici, principalmente grazie all'elevata sensibilità e all'elevato valore predittivo negativo di tale modalità di imaging.<sup>104-106</sup> Per questo motivo, l'ESC ha incluso la CTCA come metodo alternativo ai test funzionali da stress per la prima valutazione del paziente con sospetta CAD e probabilità intermedia di malattia<sup>103</sup>.

### 7.6.1. Imaging coronarico in cardio-oncologia

Molteplici trattamenti antineoplastici possono aumentare il rischio di CAD, sia slatentizzando una malattia coronarica misconosciuta e/o inducendo vasospamo (fluropirimidine, capecitabina, inibitori multi-target VEGF e VEGFR, taxani, alcaloidi della vinca) o determinando aterosclerosi accelerata (GnRH agonisti, ponatinib, nilotinib, BTKi, ICI, RT, VEGFi) o, infine, promuovendo trombosi coronariche acute (agenti alchilanti, erlotinib, ICI, lenalidomide e talidomide, anticorpi monoclonali, nilotinib, inibitori del proteasoma, ponatinib, composti del platino)<sup>1,107-108</sup>.

Inoltre, i pazienti oncologici hanno un aumentato rischio di eventi coronarici di per sé, a causa dello stato pro-infiammatorio e pro-trombotico associato al cancro, con

conseguente aumentata mortalità CV<sup>109</sup>. Il problema non è di dimensioni irrilevanti: nel 2020 negli USA è stata stimata una prevalenza del 3% di SCA in 6.5 milioni di pazienti con cancro<sup>110</sup>. Tuttavia, la stratificazione basale del rischio CV nei pazienti oncologici non prevede attualmente l'esecuzione di imaging coronarico.<sup>1</sup>

## 7.6.2. TCc

In ambito cardio-oncologico, la TCc può giocare un ruolo importante, sia nella stratificazione del rischio basale che nella valutazione della CTS da RT e da farmaci con potenziale tossicità vascolare<sup>111-113</sup>.

Di fatto, le attuali LLGG ESC sulla cardio-oncologia<sup>1</sup> suggeriscono l'esclusione della CAD mediante l'esecuzione di test funzionali, con l'imaging anatomico con TCc solo nei pazienti con sospetto clinico di CAD.

D'altro canto, viene raccomandata (Classe IIa livello di evidenza C), una valutazione anatomica o funzionale nei pazienti lungo-sopravvissuti sottoposti a una dose di radioterapia >15 Gy MHD a partire da 5 anni dopo la fine della terapia<sup>1,113</sup>.

Uno stress test non invasivo è raccomandato nei sopravvissuti al cancro asintomatici qualora la TCc abbia indentificato una stenosi moderata o severa (classe IC), suggerendo, pertanto, una strategia di management guidato dalla presenza di ischemia miocardica inducibile<sup>1</sup>.

Le due principali applicazioni della TCc sono la valutazione del CAC e la CTCA<sup>114-115</sup>. La rilevazione del CAC, misura della quantità di calcio presente all'interno delle arterie coronarie senza MdC, non consente la quantificazione di eventuali stenosi<sup>114</sup>.

## 7.6.3. CAC

Il CAC è definito come una lesione con densità >13 Unità Hounsfield (HU) estesa a più di tre pixel. La quantificazione del CAC viene eseguita secondo il punteggio Agatston moltiplicando l'area CAC totale in mm<sup>2</sup> per un fattore di densità compreso tra 1 e 4 (1 lesione con densità 130-199 HU, 2 200-299 HU, 3 300-399 HU, 4 ≥400HU). La presenza di CAC è un fattore di rischio indipendente per eventi CV e la sua quantificazione nel paziente oncologico, anche mediante TC non cardiosincronizzata nel contesto dello studio della malattia neoplastica (es. TC torace per studio di neoplasia polmonare) può contribuire ad una più accurata stratificazione basale del rischio di CAD<sup>114</sup>.

## 7.6.4. CTCA

Con la CTCA è possibile visualizzare l'albero coronarico, rilevare la presenza di placche, stimare la relativa riduzione del lume, nonché acquisire informazioni sulla composizione della placca (calcifica, fibrolipidica, soft). La valutazione della maggiore o minore vulnerabilità della lesione consente, potenzialmente, una stratificazione prognostica per futuri eventi coronarici.<sup>115</sup> (Figura 3)

Fra gli svantaggi della TCc vi sono la radio esposizione (problema particolarmente importante nei pazienti con cancro, comunque esposti a svariati esami radiologici, con o senza MdC), il limite nella quantificazione delle stenosi, con la tendenza a sovrastimare le lesioni non critiche e la perdita di accuratezza in presenza di calcificazioni estese<sup>116</sup>. Tuttavia, la TCc si conferma una metodica rapida, sicura, con un bassissimo tasso di complicanze maggiori legate all'utilizzo del mezzo di contrasto (<1/1000 pazienti). Attualmente, la dose effettiva erogata al paziente si attesta intorno



**Figura 3.** Esempio di utilizzo della TCc in Cardio-Oncologia

Un caso di malattia coronarica diagnosticata tramite TCc in un paziente con neoplasia polmonare suscettibile di chirurgia. Le immagini della TC del torace mostrano un nodulo polmonare di circa 20 mm nel lobo polmonare di sinistra (pannello a sinistra). La TC coronarica, eseguita per il riscontro di calcificazioni coronariche alla TC del torace, ha invece, rivelato una stenosi critica dell'arteria circonflessa (pannello centrale), sottoposta successivamente a trattamento di rivascolarizzazione percutanea con impianto di stent prima dell'intervento al polmone e l'occlusione cronica della coronaria destra (pannello a destra).

a valori medi di 3-5 mSv, grazie all'utilizzo di un protocollo di scansione con modulazione cardio-sincronizzata della corrente erogata.

### 7.6.5. CGR

La CGR consente di stabilire la presenza, la sede e la severità di eventuali lesioni coronariche (stenosi, aneurismi, dissezioni, ecc.)<sup>116</sup>. Le principali limitazioni sono la natura invasiva e i rischi ad essa associati. L'incapacità di una caratterizzazione morfologica e funzionale dell'ateroma può essere superata con l'utilizzo di ulteriori tecniche intravascolari, quali l'IVUS, l'OCT e la RFF.

Nei pazienti con cancro, l'indicazione ad effettuare immediatamente una CGR ed un eventuale trattamento con angioplastica e stenting è riservato ai pazienti che si presentano con STEMI o NSTEMI ad elevato rischio e con un'aspettativa di vita  $\geq 6$  mesi (Classe I livello di evidenza B)<sup>1</sup>. D'altra parte, è frequente il riscontro di un albero coronarico integro in pazienti con SCA secondaria a CTS a causa della frequente occorrenza di vasospasmo coronarico<sup>108</sup>.

Non è, al contrario, indicata la CGR al baseline, a meno che esami non invasivi di prima scelta identifichino un quadro fortemente sospetto per CAD (es. alterazioni segmentarie della cinetica, alterazioni ECG, incremento dei biomarcatori) ed il paziente lamenti sintomi quali angina e/o dispnea<sup>1</sup>.

In conclusione, sebbene la CGR permanga, ad oggi il gold standard per la diagnosi di CAD, in ambito cardio-oncologico la CTCA si dimostra un valido strumento nella stratificazione basale e nella valutazione di CTS nei pazienti sottoposti a CHT. In determinati scenari clinici, la CGR viene raccomandata come esame di secondo livello, se si ravvisa la necessità di un trattamento con angioplastica.

Infine, è di estrema importanza che il cardiologo che opera in setting di cardio-oncologia abbia forte consapevolezza di quali trattamenti oncologici aumentino la probabilità di lesioni coronariche, oltre il noto danno indotto da RT.

## 7.7. RMC

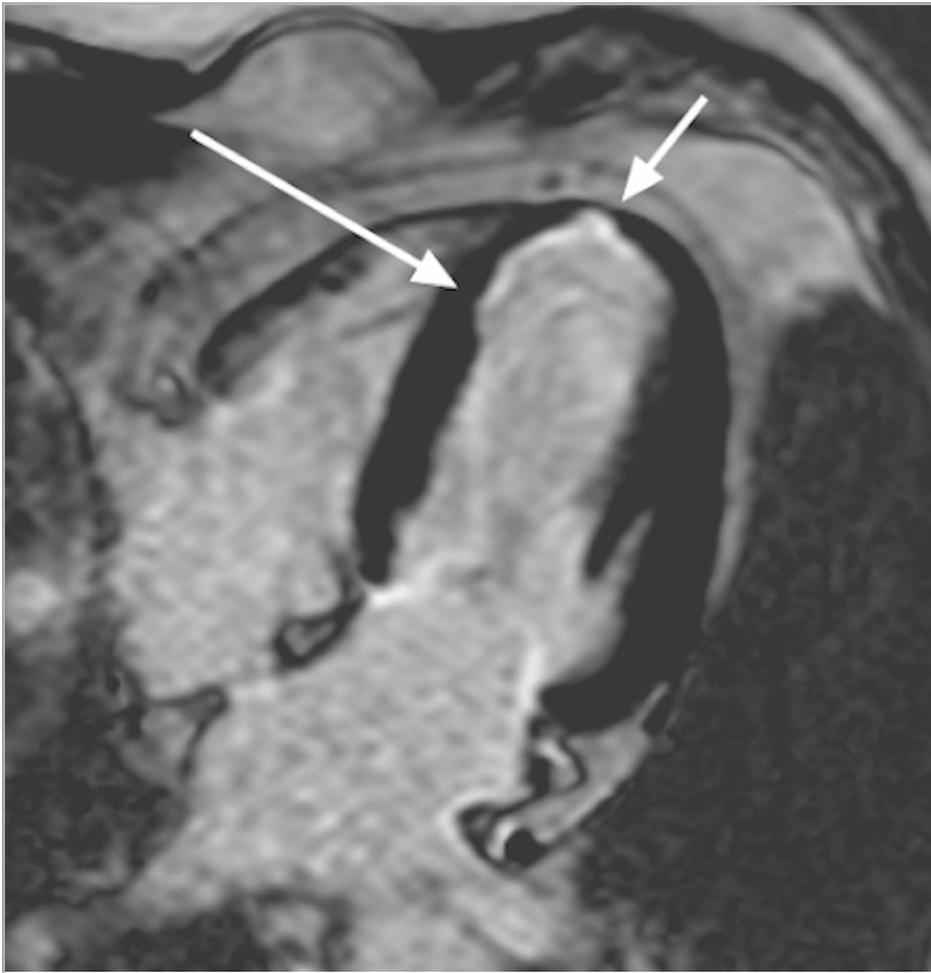
La RMC, grazie alla capacità di fornire immagini multiplanari con elevata risoluzione spaziale e di contrasto e alla modulabilità di segnale, si rivela uno strumento prezioso per la valutazione della struttura e della funzione cardiaca, nonché per la caratterizzazione tissutale del miocardio<sup>17</sup>. Queste qualità rendono la RMC particolarmente utile per rispondere a una varietà di quesiti clinici nel contesto della cardio-oncologia, mediante un'analisi complessiva, di tipo sia morfologico che funzionale, consentendo di evidenziare condizioni quali edema, fibrosi, infiammazione, infiltrazione adiposa ed accumulo di ferro. L'utilizzo di mezzi di contrasto a base di gadolinio, metallo delle terre rare, paramagnetico con distribuzione extracellulare e la tecnica del LGE sono cruciali per questo tipo di valutazioni, così come le più recenti tecniche di mapping parametrico<sup>18</sup>. I vantaggi di tale metodica nel paziente oncologico sono legati anche alla non esposizione a radiazioni ionizzanti (vantaggi significativi per esami ripetuti e pazienti giovani) e alla capacità di diagnosi precoce di danno miocardico.

Sebbene la RMC venga considerata il gold standard per il calcolo dei volumi e della FEVS, le LLGG ESC 2022 di cardio-oncologia raccomandano il suo impiego in classe IIC, come metodica di secondo livello dopo l'ecocardiografia per lo screening e il monitoraggio della funzione cardiaca nei pazienti oncologici con finestre sonografiche scadenti o con sospette patologie del miocardio (cardiomiopatia ipertrofica, patologie da accumulo, ecc.) o del pericardio pre-esistenti. In altre parole, la RMC dovrebbe essere impiegata ogniqualvolta sia necessaria una quantificazione altamente accurata della FEVS, soprattutto in assenza di ecocardiografia 3D, in caso di eco non diagnostico e quando fosse necessaria una caratterizzazione tissutale<sup>1</sup>. (Figura 4)

La RMC consente la quantificazione della deformazione cardiaca tramite tecniche di imaging strain. Se, in tale contesto, la tecnica di reference tagging è considerata il gold standard, la RMC-FT sta via via guadagnando popolarità per la facilità d'uso clinico. Simile alla ecocardiografia speckle tracking, ma con risoluzione migliore, la RMC-FT è una tecnica post-acquisizione che non richiede tempo aggiuntivo di scansione, in quanto viene applicata alle medesime sequenze impiegate nel calcolo della FEVS<sup>19</sup>. La RMC-FT strain mostra buona riproducibilità nelle misurazioni di strain miocardico globale e ha un notevole potenziale nella stratificazione prognostica e nella precoce identificazione di CTS nei pazienti sottoposti a terapie oncologiche<sup>20</sup>.

La caratterizzazione tissutale del miocardio rappresenta un aspetto fondamentale nella valutazione degli effetti della CTS da chemioterapici. L'approccio migliore per analizzare il danno miocardico indotto dai farmaci è l'impiego di tecniche di imaging quantitativo. In particolare, il mapping miocardico consente una quantificazione precisa dell'estensione del danno tissutale in condizioni di malattia diffusa o in presenza di alterazioni tissutali localizzate che potrebbero sfuggire alle sequenze convenzionali, come LGE e T2-weighted STIR<sup>21</sup>.

In linea generale, un aumento del tempo T1 pre-contrasto è correlato a edema miocardico, infiammazione e fibrosi, mentre un incremento del tempo di rilassamento T2 è associato all'edema miocardico acuto<sup>22</sup>. L'esposizione a farmaci cardiotossici è comunemente associata a un aumento sia del T1 nativo che del T2<sup>23</sup>. Numerosi studi evidenziano l'incremento del T2 come un precocissimo indicatore di CTS, in particolare nel contesto del trattamento con ANT e trastuzumab in pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo, che mostrano un elevato mapping T2 anche



**Figura 4.** RMN cardiaca in un paziente con cancro gastrico metastatico, prima di iniziare trattamento con trastuzumab, con evidenza di un pattern di tipo ischemico a livello apicale e del segmento medio del setto. L'indagine è stata effettuata per la presenza di alterazioni della cinetica segmentaria all'ETT basale in assenza di una diagnosi nota di cardiopatia ischemica.

in fasi subcliniche di CTS, in assenza di compromissione della FEVS<sup>124-125</sup>. Altri dati dimostrano che pazienti con carcinoma mammario sottoposti a CHT con ANT non presentano variazioni della FEVS dopo il primo ciclo, ma mostrano nel prosieguo della terapia un progressivo e significativo aumento del tempo di rilassamento T2<sup>126</sup>. La caratterizzazione tissutale comprende anche metodi qualitativi e semi-quantitativi come l'EGE e/o il LGE, indicativi di processi patologici sottostanti come infiammazione, edema e fibrosi miocardica, in particolare in seguito a CTS da CHT. Alcuni studi hanno dimostrato come l'EGE possa predire la riduzione della FEVS già dopo il primo mese di terapia con ANT<sup>127</sup>. Il pattern di LGE associato a fibrosi miocardica indotta da trastuzumab e ANT è descritto come captazione subepicardica non ischemica<sup>128</sup>.

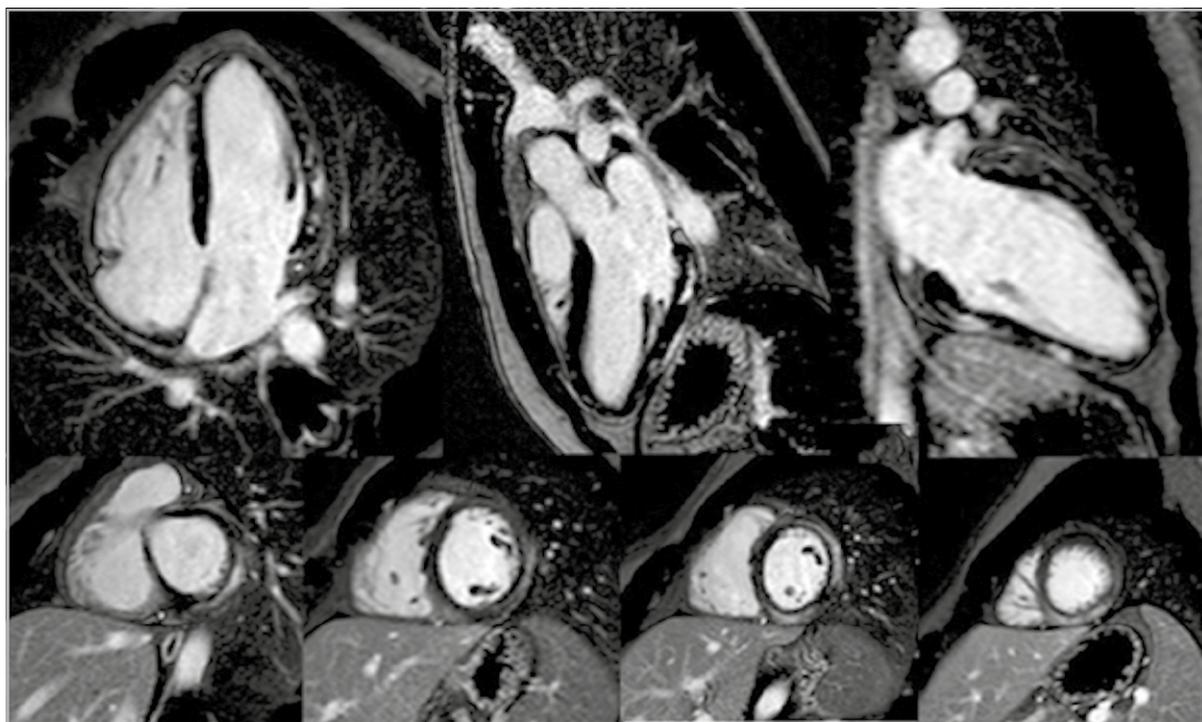
L'ECV, ottenuto mediante valutazione del mapping T1 pre- e post-contrasto in combinazione con i valori di ematocrito, offre il vantaggio di rilevare fibrosi miocardica diffusa, anche quando non identificabile tramite sequenze LGE, come

dimostrato da una buona correlazione tra i valori di ECV ed i reperti istologici. Un incremento di ECV nell'immediato può essere causato da infiammazione ed edema interstiziale, mentre valori cronicamente elevati di ECV sono compatibili con transizione da edema a fibrosi interstiziale<sup>129</sup>.

Nel contesto della valutazione di pazienti oncologici con sospetta miocardite acuta indotta da CHT, particolare attenzione è attualmente rivolta agli ICI. In tale ambito, la RMC gioca un ruolo cruciale nella diagnosi di miocardite, in particolare per quanto riguarda l'impiego del mapping parametrico. Le convenzionali tecniche di imaging T1 e T2 qualitativo mostrano, a riguardo, una sensibilità insufficiente rispetto al mapping multiparametrico quantitativo<sup>130</sup>. Uno studio retrospettivo, che ha analizzato il T1 e T2 mapping in pazienti con miocardite indotta da ICI, ha evidenziato valori elevati rispetto ai controlli nel 78% e nel 43% dei pazienti, rispettivamente<sup>131</sup>. L'approccio integrato tra mapping parametrico T1 e T2 ed LGE (Figura 5) consente di orientare le decisioni cliniche, incluse l'interruzione dell'immunoterapia, la necessità di biopsia endomiocardica e la somministrazione di steroidi ad alte dosi<sup>130</sup>.

Alcune terapie oncologiche possono rendersi responsabili di ischemia miocardica con accresciuto rischio di eventi coronarici. A breve termine, i fluoropirimidinici, i composti a base di platino, i TKI, i VEGFi e gli ICI possono indurre ischemia miocardica acuta e IMA attraverso vasospasmo coronarico, danno endoteliale e trombosi arteriosa<sup>132</sup>.

L'imaging di perfusione miocardica da stress adenosinico mediante RMC è ben validato per la valutazione dell'ischemia miocardica, sia acuta che cronica. Sebbene manchino evidenze specifiche per l'uso della RMC di perfusione da stress nel contesto oncologico, il suo impiego risulta vantaggioso in pazienti ad alto rischio per eventi



**Figura 5.** RMN cardiaca in un paziente con miocardite correlata ad immunoterapia. Le sequenze LGE mostrano un pattern di fibrosi "non ischemico", che coinvolge diversi segmenti del ventricolo sinistro.

coronarici prima della somministrazione delle terapie oncologiche su menzionate o in vista di interventi chirurgici oncologici maggiori<sup>133</sup>. Inoltre, tale imaging è utile per la valutazione dei pazienti che si presentino con dolore toracico e CTS durante il trattamento<sup>134</sup>.

Non è rara nei pazienti oncologici l'infiltrazione pericardica maligna, così come frequenti sono le forme di pericardite da infiammazione post-attinica, che a lungo termine possono complicarsi in costrizione pericardica<sup>134</sup>. Un episodio pericarditico può insorgere anche dopo esposizione ad alcuni farmaci antitumorali, tra cui le ANT, la citarabina, gli ICI, la bleomicina e il dasatinib e può manifestarsi in qualsiasi momento dopo la RT mediastinica, con un'incidenza cumulativa compresa tra il 2 e il 5%<sup>3</sup>. La costrizione pericardica può svilupparsi nel 4-20% dei pazienti che hanno ricevuto RT ad alta dose, presentandosi anche anni dopo il trattamento iniziale<sup>29</sup>. La valutazione delle malattie pericardiche tramite RMC integra le informazioni anatomiche, come il dark-bloodT1-weighted imaging con e senza soppressione del grasso e la valutazione funzionale, che include il bright blood cine imaging ed il real-time cine imaging durante le fasi del respiro, per evidenziare l'eventuale interdipendenza ventricolare, tipica della pericardite costrittiva<sup>118</sup>.

Le principali limitazioni della RMC derivano dai costi elevati, dalla intolleranza all'esame da parte dei pazienti claustrofobici e per quanti non siano in grado di prolungare l'apnea durante la procedura<sup>121</sup>. Inoltre, seppure in misura minore rispetto alle tecniche radiologiche convenzionali, esiste un certo rischio nei pazienti con insufficienza renale grave. È per questo motivo che l'ecocardiografia continua a rappresentare la modalità di imaging di prima scelta in cardio-oncologia, come indicato dalle LLGG ESC del 2022<sup>1</sup>.

In conclusione, nonostante i numerosi vantaggi ed applicazioni della RMC nella valutazione della funzione cardiaca nei malati oncologici sottoposti a terapie con CTS, ulteriori e più solide evidenze sono necessarie per stabilire se e in che misura la metodica possa favorevolmente influenzare la prognosi di questi pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229–361
2. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1945–60
3. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 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;37:2768–801
4. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation* 2016;133:1104–14
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–337
6. Caro-Codón J, López-Fernández T, Álvarez-Ortega C, et al. Cardiovascular risk factors during cancer treatment. Prevalence and prognostic relevance: insights from the CARDIOTOX registry. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:859–68
7. Caocci G, Mulas O, Abruzzese E, et al. Arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with ponatinib in the real-life practice are predicted by the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) chart. *Hematol Oncol* 2019;37:296–302
8. Libby P, Sidlow R, Lin AE, et al. Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:567–77
9. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2019;140:31–41
10. Bhatia S. Genetics of anthracycline cardiomyopathy in cancer survivors. *JACC CardioOncology* 2020;2:539–5.
11. Katzke VA, Kaaks R, Kühn T. Lifestyle and cancer risk. *Cancer J* 2015;21:104
12. Sharifi-Rad J, Rodrigues CF, Sharopov F, et al. Diet, lifestyle and cardiovascular diseases: linking pathophysiology to cardioprotective effects of natural bioactive compounds. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:2326
13. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, et al. Outdoor air pollution and cancer: an overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin* 2020;70:460–79
14. Lind PM, Lind L. Are persistent organic pollutants linked to lipid abnormalities, atherosclerosis and cardiovascular disease? A review. *J Lipid Atheroscler* 2020;9:334–48
15. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, et al. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2290–309
16. Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. *Card Electrophysiol Clin* 2015;7:341–55
17. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007724
18. Curigliano G, Spitaleri G, Fingert HJ, et al. Drug-induced QTc interval prolongation: a proposal towards an efficient and safe anticancer drug development. *Eur J Cancer* 2008;44:494–500

19. Lentz R, Feinglass J, Ma S, et al. Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment. *Leuk Lymphoma* 2019;60:1447-53
20. Mato AR, Clasen S, Picken S, et al. Left atrial abnormality (LAA) as a predictor of ibrutinib-associated atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Biol Ther* 2018;19:1-2
21. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. 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;15:1063-93
22. Stankovic I, Dweck MR, Marsan NA, et al. The EACVI survey on cardiac imaging in cardio-oncology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:367-71
23. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-70
24. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* 2002;13:699-709
25. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869-79
26. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J* 1989;118:92-8
27. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314
28. Rossetto L, Di Lisi D, Madaudo C, et al. Right ventricle involvement in patients with breast cancer treated with chemotherapy. *Cardiooncology* 2024;10:24
29. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al; 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, and 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1013-32
30. Lancellotti P, Galderisi M, Donal E, et al; ESC Cardiac Oncology Toxicity Long-Term Registry Investigators. Protocol update and preliminary results of EACVI/HFA Cardiac Oncology Toxicity (COT) Registry of the European Society of Cardiology. *ESC Heart Fail* 2017;4:312-18
31. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *JACC* 2013;61:77-84.
32. Negishi K, Negishi T, Hare JL, et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:493-8
33. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *JACC* 2014;63:2751-68
34. Zito C, Manganaro R, Cusmà Piccione M, et al. Anthracyclines and regional myocardial damage in breast cancer patients. A multicentre study from the Working Group on Drug Cardiotoxicity and Cardioprotection, Italian Society of Cardiology (SIC). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:406-15

35. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, et al; SUCCOUR Investigators. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *JACC* 2021;77:392-401
36. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, et al. Cardioprotection Using Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy: 3-Year Results of the SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16:269-78
37. Porter C, Azam TU, Mohananey D, et al. Permissive Cardiotoxicity: The Clinical Crucible of Cardio-Oncology. *JACC CardioOncol* 2022;4:302-312
38. Calvillo-Argüelles O, Thampinathan B, Somerset E, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Myocardial Work Indices for Identification of Cancer Therapy-Related Cardiotoxicity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:1361-76
39. Zhan J, Van den Eynde J, Cordrey K, et al. Deterioration in myocardial work indices precedes changes in global longitudinal strain following anthracycline chemotherapy. *Int J Cardiol* 2022;363:171-8
40. Di Lisi D, Moreo A, Casavecchia G, et al. Atrial Strain Assessment for the Early Detection of Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Women (The STRANO STUDY: Atrial Strain in Cardio-Oncology). *J Clin Med* 2023;12:7127
41. Attanasio U, Di Sarro E, Tricarico L, et al. Cardiovascular Biomarkers in Cardio-Oncology: Antineoplastic Drug Cardiotoxicity and Beyond. *Biomolecules* 2024;14:199.
42. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1966-83.
43. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:1504-24.
44. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:1042-9.
45. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145-53.
46. Xue K, Gu JJ, Zhang Q, Liu X, et al. Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: results from a randomized prospective clinical trial. *Oncotarget* 2016;7:325-331.
47. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2020;22:350-61.
48. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-54.
49. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, et al. Longitudinal in multiple biomarkers are associated with cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Clin Chem* 2015;61:1164-72.
50. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910-6.
51. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, et al. Role of troponins I and T and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in monitoring cardiac safety of patients with early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer receiving trastuzumab: a herceptin adjuvant study cardiac marker substudy. *J Clin Oncol* 2017;35:878-84.
52. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of

Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715–31.

53. Feola M, Garrone O, Occelli M, et al. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol* 2011;148:194–198.
54. Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, et al. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014708.
55. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2019;37:1946–55.
56. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all cause mortality. *Heart* 2015;101:1874–80.
57. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Añón P, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J* 2020;41:1720–9.
58. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e1054–91.
59. De Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, et al. State of the art: newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;17:559–69.
60. Piek A, Du W, de Boer RA, et al. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018;55:246–63.
61. Du W, Piek A, Marloes Schouten E, et al. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. *Theranostics* 2018;8:4155–69.
62. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): Extended Follow-Up of a 2×2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *Circulation* 2021;143:2431–40.
63. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *JACC* 2018;71:2281–90.
64. Henriksen PA, Hall P, MacPherson IR, et al. Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial of High-Sensitivity Cardiac Troponin I-Guided Combination Angiotensin Receptor Blockade and Beta-Blocker Therapy to Prevent Anthracycline Cardiotoxicity: The Cardiac CARE Trial. *Circulation* 2023;148:1680–90.
65. Cardinale D, Lyon AR, López-Fernández T. Letter by Cardinale et al Regarding Article, "Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial of High-Sensitivity Cardiac Troponin I-Guided Combination Angiotensin Receptor Blockade and Beta-Blocker Therapy to Prevent Anthracycline Cardiotoxicity: The Cardiac CARE Trial". *Circulation*. 2024;149:e1219–20.
66. Suthahar N, Lau ES, Blaha MJ, et al. Sex-specific associations of cardiovascular risk factors and biomarkers with incident heart failure. *JACC* 2020;76:1455–65.
67. Bracun V, Aboumsallem JP, van der Meer P, et al. Cardiac biomarkers in patients with cancer: considerations, clinical implications, and future avenues. *Curr Oncol Rep* 2020;22:67.
68. Ananthan K, Lyon AR. The role of biomarkers in cardio-oncology. *J Cardiovasc Transl Res* 2020;13:431–50.
69. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, et al. Longitudinal changes in multiple biomarkers are associated with cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Clin Chem* 2015;61:1164–72.
70. Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab.

J Am Coll Cardiol 2014;63:809–16.

71. Gioffré S, Chiesa M, Cardinale DM, et al. Circulating microRNAs as potential predictors of anthracycline-induced troponin elevation in breast cancer patients: diverging effects of doxorubicin and epirubicin. *J Clin Med* 2020;9:1418.
72. Beer LA, Kossenkov AV, Liu Q, et al. Baseline immunoglobulin e levels as a marker of doxorubicin- and trastuzumab-associated cardiac dysfunction. *Circ Res* 2016;119:1135–44.
73. Marx N, Federici M, Schütt K, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043-140.
74. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337.
75. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, et al. Cardiovascular Manifestations From Therapeutic Radiation: A Multidisciplinary Expert Consensus Statement From the International Cardio-Oncology Society. *JACC CardioOncol.* 2021;3:360-80.
76. Di Lisi D, Madonna R, Zito C, et al. Anticancer therapy-induced vascular toxicity: VEGF inhibition and beyond. *Int J Cardiol* 2017;227:11-7.
77. Novo S, Carità P, Corrado E, et al. Preclinical carotid atherosclerosis enhances the global cardiovascular risk and increases the rate of cerebro- and cardiovascular events in a five-year follow-up. *Atherosclerosis* 2010;211:287–90.
78. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, et al. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:1080–91.
79. Vallerio, M. Stucchi, A. Moreo, et al. Possible role of arterial function in cancer treatment targeting vascular endothelial growth factor receptor oncologic response. *J Hypertens* 2015;33:e111.
80. Moreo A, Vallerio O, Ricotta R , et al. Effects of cancer therapy targeting vascular endothelial growth factor receptor on central blood pressure and cardiovascular system. *Am J Hypertens* 2016;29:158–62.
81. Chaosuwannakit N, D'Agostino R Jr, Hamilton CA , et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;28:166–72.
82. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.
83. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:1-41.
84. Picano E, Pierard L, Peteiro J, et al. The clinical use of stress echocardiography in chronic coronary syndromes and beyond coronary artery disease: a clinical consensus statement from the European Association of Cardiovascular Imaging of the ESC. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2024;25:e65-90.
85. Novo G, Santoro C, Manno G, et al. Usefulness of Stress Echocardiography in the Management of Patients Treated with Anticancer Drugs. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:107-16.
86. Lorenzoni V, Bellelli S, Caselli C, et al. Cost-effectiveness analysis of stand-alone or combined non-invasive imaging tests for the diagnosis of stable CAD: results from the EVINCI study. *Eur J Health Econ* 2019;20:1437–49.
87. Picano E. Economic, ethical, and environmental sustainability of cardiac imaging. *Eur Heart J* 2023;44:4748-41.
88. Picano E, Ciampi Q, Arbucci R, et al. Stress Echo 2030: the new ABCDE protocol defining the future of cardiac imaging. *Eur Heart J Suppl* 2023;25(Suppl C):C63-7.

89. Picano E, Ciampi Q, Cortigiani L, et al. Stress Echo 2030: The Novel ABCDE-(FGLPR) Protocol to Define the Future of Imaging. *J Clin Med* 2021;10:3641.
90. Civelli M, Cardinale D, Martinoni A, et al. Early reduction in left ventricular contractile reserve detected by dobutamine stress echo predicts high-dose chemotherapy- induced cardiac toxicity. *Int J Cardiol* 2006;111:120-6.
91. Armstrong G.T., Oeffinger K.C., Chen Y. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3673-80.
92. Meléndez GC, Sukpraphrute B, D'Agostino RB, et al. Frequency of left ventricular end-diastolic volume-mediated declines in ejection fraction in patients receiving potentially cardiotoxic cancer treatment. *Am J Cardiol* 2017;119:1637-42.
93. Kwong RY, Ge Y, Steel K. Cardiac magnetic resonance stress perfusion imaging for evaluation of patients with chest pain. *JACC* 2019;74:1741-10.
94. Addison D, Neilan TG, Barac A, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Cardio-Oncology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Genomic and Precision Medicine; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Cardiovascular Imaging in Contemporary Cardio-Oncology: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:1271-86.
95. Dorbala S, Ananthasubramaniam K, Armstrong IS, et al. Single photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging guidelines: instrumentation, acquisition, processing, and interpretation. *J Nucl Cardiol* 2018;25:1784-846.
96. Groarke JD, Divakaran S, Nohria A, et al. Coronary vasomotor dysfunction in cancer survivors treated with thoracic irradiation *J Nucl Cardiol* 2021;28:2976-87.
97. Dhir V, Yan AT, Nisenbaum R, et al. Assessment of left ventricular function by CMR versus MUGA scans in breast cancer patients receiving trastuzumab: a prospective observational study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35:2085-93.
98. Lopez-Mattei J, Yang EH, Baldassarre LA, et al. Cardiac computed tomographic imaging in cardio-oncology: An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). Endorsed by the International Cardio-Oncology Society (ICOS). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2023;17:66-83.
99. Orringer CE, Blaha MJ, Blankstein R, et al. The National Lipid Association scientific statement on coronary artery calcium scoring to guide preventive strategies for ASCVD risk reduction. *J Clin Lipidol* 2021;15:33-60.
100. Mushtaq S, Conte E, Pontone G, et al. State-of-the-art-myocardial perfusion stress testing: Static CT perfusion. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2020;14:294-302.
101. Arbee-Kalidas N, Moutlana HJ, Moodley Y, et al. The association between cardiopulmonary exercise testing and postoperative outcomes in patients with lung cancer undergoing lung resection surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2023;18:e0295430.
102. Bisceglia I, Venturini E, Canale ML, et al. Cardio-oncology rehabilitation: are we ready? *Eur Heart J Suppl.* 2024;26(Suppl 2):ii252-63.
103. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J* 2020;41:407-77.
104. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *JACC* 2008;52:1724-32.
105. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijff JD, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *JACC* 2008;52:2135-24.

106. Marano R, De Cobelli F, Floriani I, et al. Italian multicenter, prospective study to evaluate the negative predictive value of 16- and 64-slice MDCT imaging in patients scheduled for coronary angiography (NIMISCAD-Non Invasive Multicenter Italian Study for Coronary Artery Disease). *Eur Radiol* 2009;19:1114-23.
107. Fabiani I, Chianca M, Aimò A, et al. Use of new and emerging cancer drugs: what the cardiologist needs to know. *Eur Heart J* 2024;45:1971-87.
108. Minotti G, Camilli M. Risk of Myocardial Infarction in Patients Treated With 5-Fluorouracil: Balancing the Evidence With Black Boxes. *JACC CardioOncol* 2021;3:734-6.
109. Libby P, Kobold S. Inflammation: a common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases-expanding the concept of cardio-oncology. *Cardiovasc Res* 2019;115:824-9.
110. Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, et al. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur Heart J* 2020;41:2183-93.
111. Lopez-Mattei J, Yang EH, Baldassarre LA, et al. Cardiac computed tomographic imaging in cardio-oncology: An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). Endorsed by the International Cardio-Oncology Society (ICOS). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2023;17:66-83.
112. The DISCHARGE Trial Group. CT or invasive coronary angiography in stable chest pain. *N Engl J Med* 2022;386:1591-602.
113. Desai MY, Jellis CL, Kotecha R, Johnston DR, Griffin BP. Radiation-associated cardiac disease. *JACC Cardiovascular imaging* 2018;11:1132-49.
114. Gernaat SA, Isgum I, de Vos BD, et al. Automatic coronary artery calcium scoring on radiotherapy planning CT scans of breast cancer patients: reproducibility and association with traditional cardiovascular risk factors. *PloS One* 2016;11:e0167925.
115. Andreini D, Magnoni M, Conte E, et al.; CAPIRE Investigators. Coronary Plaque Features on CTA Can Identify Patients at Increased Risk of Cardiovascular Events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1704-17.
116. Abdulla J, Abildstrom SZ, Gotzsche O, et al. 64- multislice detector computed tomography coronary angiography as potential alternative to conventional coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:3042-50.
117. O'Quinn R, Ferrari VA, Daly R, et al. Cardiac Magnetic Resonance in Cardio-Oncology. *JACC CardioOncology* 2021;3:191-200.
118. Saunderson CED, Plein S, Manisty CH. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging in cardio-oncology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:383-96.
119. Rajiah PS, Kalisz, Broncano J, al- Myocardial Strain Evaluation with Cardiovascular MRI: Physics, Principles, and Clinical Applications. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2022;4:968-90.
120. Gambriel JA, Chum A, Goyal A, et al. Cardiovascular Imaging in Cardio-Oncology: The Role of Echocardiography and Cardiac MRI in Modern Cardio-Oncology. *Heart Fail Clin* 2022;18: 455-78.
121. Lisi C, Catapano F, Rondi P, et al. Multimodality imaging in cardio-oncology: the added value of CMR and CCTA. *Br J Radiol* 2023;96:20220999.
122. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:75.
123. Leo I, Vidula M, Bisaccia G, et al, The Role of Advanced Cardiovascular Imaging Modalities in Cardio-Oncology: From Early Detection to Unravelling Mechanisms of Cardiotoxicity. *J Clin Med* 2023;12:4945.

124. Thavendiranathan P, Amir E, Bedard P, et al. Regional myocardial edema detected by T2 mapping is a feature of cardiotoxicity in breast cancer patients receiving sequential therapy with anthracyclines and trastuzumab. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:P273.
125. Thavendiranathan P, Shalmon T, Fan CPS, et al. Comprehensive Cardiovascular Magnetic Resonance Tissue Characterization and Cardiotoxicity in Women With Breast Cancer. *JAMA Cardiol* 2023;8:524-34.
126. Lustberg MB, Reinbolt R, Addison D, et al. Early Detection of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Survivors With T2 Cardiac Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e008777.
127. Jordan JH, D'Agostino RB, Hamilton CA, et al. Longitudinal assessment of concurrent changes in left ventricular ejection fraction and left ventricular myocardial tissue characteristics after administration of cardiotoxic chemotherapies using T1-weighted and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:872-81.
128. Lawley C, Wainwright C, Segelov E, et al. Pilot study evaluating the role of cardiac magnetic resonance imaging in monitoring adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *Asia Pac. J Clin Oncol* 2012;8:95-100.
129. Meléndez GC, Jordan JH, D'Agostino RB, et al. Progressive 3-Month Increase in LV Myocardial ECV After Anthracycline-Based Chemotherapy. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2017;10:708-9.
130. Kramer CM, Hanson CA, CMR Parametric Mapping in Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1517-9.
131. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, et al. Myocardial T1 and T2 Mapping by Magnetic Resonance in Patients with Immune Checkpoint Inhibitor-associated Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1503-16.
132. Badescu MC, Badulescu OV, Scripcariu DV et al. Myocardial Ischemia Related to Common Cancer Therapy—Prevention Insights. *Life* 2022;12:1034.
133. Zhou W, Sin J, Yan AT, et al. Qualitative and Quantitative Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance in Clinical Practice: A Comprehensive Review, *Diagnostics* 2023;13:524.
134. Ghosh AK, Crake T, Manisty C, et al. Pericardial Disease in Cancer Patients. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20:60.





# 8. Monitoraggio clinico e strumentale in corso di trattamento antitumorale

*Ines Monte, Valentina Losi, Denise Cristiana Faro, Martino Deidda, Concetta Zito*

## 8.1. Introduzione

Nei pazienti con cancro, il rischio assoluto di sviluppare complicanze CV dipende dal rischio CV individuale di base<sup>1</sup> e si stratifica in relazione al tumore, alle differenti terapie gravate da CTS ed al tempo di esposizione ad esse.

In relazione a questi aspetti, i modelli concettuali prodotti da LLGG e position paper<sup>2-4</sup> suggeriscono di classificare i pazienti oncologici, prima dell'inizio del trattamento, con rischio CV basso, moderato, elevato, integrando le informazioni cliniche con l'ETT ed i biomarcatori, in maniera differenziata.

## 8.2. Tabelle del rischio

Su questa base proponiamo una serie di tabelle per la valutazione del rischio di base (Tabella 1) e protocolli di sorveglianza durante il trattamento con le differenti classi di farmaci o RT (Tabelle 2-16). Per tutte le tabelle abbiamo utilizzato i colori tradizionalmente usati per le classi di riferimento (Figura 1)

<b>Livello di evidenza</b>	<b>Classe 1</b>	<b>Classe 2a</b>	<b>Classe 2b</b>
----------------------------	-----------------	------------------	------------------

**Figura 1.** Classi di riferimento

**Tabella 8.2.1.** Valutazione del rischio di base

	<b>Valutazione clinica, profilo di rischio di CTS, esame obiettivo con misurazione PA ed ECG sono raccomandati in tutti i pazienti con cancro in previsione di o in trattamento con una terapia cardiotossica</b>			
<b>ANT</b>	<b>Rischio Elevato</b>	ECO	NT-pro-BNP	Troponina
	<b>Rischio Moderato e Basso</b>	ECO	NT-pro-BNP	Troponina
<b>HER2 Target</b>	<b>Rischio Elevato</b>	ECO	NT-pro-BNP	Troponina
	<b>Rischio Moderato e Basso</b>	ECO	NT-pro-BNP	Troponina
<b>Fluoropirimidine</b>	Progressa MCV	ECO		
<b>VEGFi</b>	<b>Rischio Elevato</b>	ECO	NT-pro-BNP	
	<b>Rischio moderato</b>	ECO	NT-pro-BNP	
	<b>Rischio basso</b>	ECO		
<b>2° e 3° gen. BCR-ABL TKI</b>	Tutti i pazienti	ECO		
<b>Inibitori del proteasoma</b>	<b>Rischio Elevato</b>	ECO	NT-pro-BNP	
	<b>Rischio Moderato e Basso</b>	ECO	NT-pro-BNP	

	Valutazione clinica, profilo di rischio di CTS, esame obiettivo con misurazione PA ed ECG sono raccomandati in tutti i pazienti con cancro in previsione di o in trattamento con una terapia cardiotossica			
Inibitori RAF e MEK	Rischio Elevato	ECO		
	Rischio Moderato e Basso	ECO		
ICI	Rischio Elevato	ECO	NT-pro-BNP	Troponina
	Tutti gli altri pazienti	ECO	NT-pro-BNP	Troponina
Osimertinib	Tutti i pazienti	ECO		
CAR-T e TIL	Pregressa MCV	ECO	NT-pro-BNP	Troponina
	Tutti gli altri pazienti	ECO	NT-pro-BNP	Troponina
RT toracica	Pregressa MCV	ECO		
HSCT	Tutti i pazienti	ECO	NT-pro-BNP	

### ANT - Tabella 8.2.2.

Farmaci determinanti prevalentemente DVS. La valutazione di base per il monitoraggio del trattamento con ANT dovrebbe comprendere valutazione con ECG, ETT e biomarcatori, che vanno monitorati prima di ogni ciclo nei pazienti a rischio elevato e molto elevato e, meno frequentemente, per gli altri livelli. In particolare, nei pazienti a rischio moderato, l'ETT deve essere preso in considerazione dopo una dose cumulativa  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup> di doxorubicina o equivalente, mentre la stessa indicazione è meno cogente nei pazienti a basso rischio.

**Tabella 8.2.2.** Protocollo di sorveglianza della terapia con ANT

									
	Baseline	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	3 mesi post	12 mesi post
Rischio basso	ECG ECO BIOMARC		BIOMARC		BIOMARC		BIOMARC	BIOMARC	ECO
Rischio moderato	ECG ECO BIOMARC		BIOMARC		BIOMARC		BIOMARC	BIOMARC	ECO
Rischio elevato o molto elevato	ECG ECO BIOMARC	BIOMARC	ECO BIOMARC	BIOMARC	ECG ECO	BIOMARC	ECO BIOMARC	ECO BIOMARC	ECO BIOMARC

### Terapia mirata ANTI-HER2 - Tabella 8.2.3.

Farmaci determinanti prevalentemente DVS. Per il monitoraggio della CTS da trattamento con anti-HER2, dopo la valutazione basale, l'ETT deve essere eseguito ogni 3 mesi, con un intervallo ogni 4 nei pazienti a basso rischio, asintomatici, con criteri di stabilità dopo il controllo del terzo mese. I biomarcatori dovrebbero essere eseguiti prima di iniziare la terapia con questa classe di farmaci nei pazienti a rischio elevato che hanno già eseguito trattamento con ANT e nei quali i biomarcatori saranno utilizzati durante il follow up.

**Tabella 8.2.3.** Protocollo di sorveglianza della terapia mirata ANTI-HER2

						
	Baseline	3 mesi	6 mesi	12 mesi	3 mesi post	12 mesi post
Rischio basso o moderato	ECG ECO BIOMARC	ECO BIOMARC	ECO BIOMARC	ECO BIOMARC		ECO BIOMARC
Rischio elevato o molto elevato	ECG ECO BIOMARC	ECO BIOMARC	ECO BIOMARC	ECO BIOMARC	ECO	ECO BIOMARC

**Antimetaboliti (fluoropirimidine) - Tabella 8.2.4.**

Poiché la complicanza prevalente di questa classe è rappresentata dalla CAD, è indispensabile per tutti i pazienti la stratificazione del rischio basale e il conseguente trattamento specifico durante tutto il periodo di trattamento oncologico. La sorveglianza clinica non ha intervalli predefiniti.

**Tabella 8.2.4.** Protocollo di sorveglianza della terapia con antimetaboliti (fluoropirimidine)

						
	Baseline	3 mesi	6 mesi	9 mesi	3 mesi post	12 mesi post
Tutti i pazienti	Valutazione rischio CV (PA, ECG, HbA1c, SCORE2/ SCORE2-OP)	Controllo aggressivo FDRCV modificabili Secondo specifiche Linee Guida				
Storia di MCV sintomatica	ECO					
Rischio elevato o molto elevato	Screening per CAD secondo specifiche Linee guida					

**VEGFi - Tabella 8.2.5.**

In questa classe di farmaci è raccomandata la valutazione clinica e l'ECG di base per ogni livello di rischio e l'ETT nei pazienti a rischio più elevato (classe 1 di evidenza). Le LLGG raccomandano il monitoraggio quotidiano della pressione arteriosa durante il primo ciclo di trattamento, dopo ogni aumento della dose di VEGFi e, successivamente, ogni 2-3 settimane e il monitoraggio del QTc mensile nei primi 3 mesi e successivamente ogni 3-6 mesi nei pazienti a rischio moderato o elevato di prolungamento del QTc.

**Tabella 8.2.5.** Protocollo di sorveglianza della terapia con VEGFi

								
	Baseline	3 mesi	4 mesi	6 mesi	8 mesi	9 mesi	12 mesi	Ogni 6-12 mesi
Rischio basso	ECG ECO							
Rischio moderato	ECG ECO BIOMARC	ECG	BIOMARC	ECG	BIOMARC		ECG ECO BIOMARC	ECG ECO
Rischio elevato o molto elevato	ECG ECO BIOMARC	ECG ECO BIOMARC		ECG ECO BIOMARC		ECG ECO BIOMARC	ECO BIOMARC	ECG ECO

### Seconda e terza generazione di TKI a bersaglio BCR-ABL - Tabella 8.2.6.

Sono farmaci a prevalente tossicità vascolare e responsabili dell'allungamento del QTc. La valutazione clinica deve essere eseguita ad ogni controllo; di base vanno valutati i FRCV ed eseguiti l'ETT e l'ABI, da ripetere a 6-12 mesi per alcuni di questi farmaci ad impatto vascolare maggiore (Nilotinib, Ponatinib).

**Tabella 8.2.6.** Protocollo di sorveglianza della terapia con TKI a bersaglio BCR-ABL di seconda e terza generazione

						
	Baseline	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi	Ogni 6-12 mesi
<b>Bosutinib</b>	Esame Obiettivo - PA ECG Lipidi/HbA1c ECO	Esame Obiettivo - PA	Esame Obiettivo - PA	Esame Obiettivo - PA	Esame Obiettivo - PA	Esame Obiettivo - PA
<b>Dasatinib</b>	Esame Obiettivo - PA ECG Lipidi/HbA1c ECO	Esame Obiettivo - PA	Esame Obiettivo - PA	Esame Obiettivo - PA	Esame Obiettivo - PA	Esame Obiettivo - PA ECO
<b>Nilotinib</b>	Esame Obiettivo - PA ECG Lipidi/HbA1c ECO ABI	Esame Obiettivo - PA ECG Lipidi/HbA1c	Esame Obiettivo - PA ECG Lipidi/HbA1c ABI	Esame Obiettivo - PA ECG Lipidi/HbA1c	Esame Obiettivo - PA ECG Lipidi/HbA1c ABI	Esame Obiettivo - PA ECG Lipidi/HbA1c ABI
<b>Ponatinib</b>	Esame Obiettivo - PA ECG Lipidi/HbA1c ECO ABI	Esame Obiettivo - PA ECG Lipidi/HbA1c	Esame Obiettivo - PA ECG Lipidi/HbA1c ABI	Esame Obiettivo - PA ECG Lipidi/HbA1c	Esame Obiettivo - PA ECG Lipidi/HbA1c ABI	Esame Obiettivo - PA ECG Lipidi/HbA1c ECO ABI

**PI - Tabella 8.2.7.**

In relazione alle complicanze soprattutto vascolari (ipertensione arteriosa, CAD, TVP) più frequentemente indotte da questa classe la valutazione clinica e della pressione arteriosa sono elementi da osservare costantemente a ogni controllo, per tutti i livelli di rischio. I biomarcatori vanno dosati nei pazienti a rischio più elevato. L'ETT farà parte della valutazione iniziale in tutti i pazienti; in quelli a rischio più elevato, è indicata la RMN, se l'ETT è insufficiente o in presenza di AL-CA.

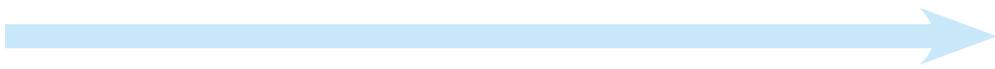
**Tabella 8.2.7.** Protocollo di sorveglianza della terapia con PI

		
	Baseline	Durante terapia
<b>Rischio basso</b>	Visita clinica + PA ECG ECO NT-ProBNP	Visita clinica + PA ad ogni controllo PA (monitoraggio domiciliare) NT-ProBNP ad ogni ciclo per i primi 6 (Carfimizomib o Bortezomib) ECO ogni 3 cicli (Carfimizomib)
<b>Rischio moderato</b>	Visita clinica + PA ECG ECO NT-ProBNP	Visita clinica + PA ad ogni controllo PA (monitoraggio domiciliare) NT-ProBNP ad ogni ciclo per i primi 6 (Carfimizomib o Bortezomib) ECO ogni 3 cicli (Carfimizomib)
<b>Rischio elevato o molto elevato</b>	Visita clinica + PA ECG ECO Biomarcatori RMc	Visita clinica + PA ad ogni controllo PA (monitoraggio domiciliare) NT-ProBNP ogni 3-6 mesi ECO ogni 3 cicli

**Inibitori RAF E MEK - Tabella 8.2.8.**

Si tratta di farmaci ad impatto prevalentemente vascolare. È necessaria la valutazione basale e la stratificazione del rischio per tutta la classe di farmaci, la valutazione della pressione arteriosa e l'ETT, soprattutto nei pazienti a rischio più elevato. Durante il trattamento, è necessario monitorare la PA a ogni visita e controllo ambulatoriale settimanale durante i primi 3 mesi e mensile successivamente. Nei pazienti trattati con cobimetinib/vemurafenib, è raccomandato un ECG a 2 e 4 settimane dall'inizio del trattamento e, successivamente, ogni 3 mesi. Nei pazienti ad alto rischio deve essere considerato anche il monitoraggio della funzione ventricolare con ETT ogni 6-12 mesi.

**Tabella 8.2.8.** Protocollo di sorveglianza della terapia con inibitori RAF E MEK

								
	Baseline	1 mese	3 mesi	4 mesi	6 mesi	8 mesi	9 mesi	12 mesi
<b>Tutti i pazienti</b>	PA ECO	PA ogni visita, Monitoraggio Ambulatoriale settimanale		PA ogni visita, Monitoraggio Ambulatoriale ogni mese				
<b>Cobimetinib Vemurafenib</b>		ECG a 2 e a 4 settimane	ECG ogni 3 mesi					
<b>Rischio elevato o molto elevato</b>	ECO			ECO		ECO		ECO

### ICI - Tabella 8.2.9.

Poiché tali farmaci possono indurre miocardite, a seguito della valutazione basale, occorre effettuare monitoraggio ECG e della cTn dopo ogni ciclo, da distanziare dopo i primi 4 e in presenza di criteri di stabilità.

**Tabella 8.2.9.** Protocollo di sorveglianza della terapia con ICI

						
	Baseline	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ogni 3 cicli	Ogni 6-12 mesi
<b>Rischio basso</b>	ECG ECO BIOMARC	ECG Troponina	ECG Troponina	ECG Troponina	ECG Troponina	ECG NT-ProBNP
<b>Rischio elevato o molto elevato</b>	ECG ECO BIOMARC	ECG Troponina	ECG Troponina	ECG Troponina	ECG Troponina	ECG NT-ProBNP

### ALKi ed EGFRi - Tabella 8.2.10.

Tossicità caratterizzata prevalentemente da disturbi di conduzione, prolungamento QTc, ipertensione arteriosa. È fondamentale la stratificazione del rischio di base per tutti i farmaci della classe e la valutazione periodica del profilo lipidico e l'ETT ogni 3 mesi per il trattamento con Osimertinib.

**Tabella 8.2.10.** Protocollo di sorveglianza della terapia con ALKi ed EGFRi

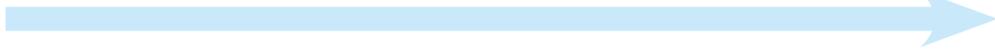
						
	Baseline	1 mese	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi
<b>Tutti</b>	Valutazione rischio CV	Monitorare Mg <sup>2+</sup> regolarmente				
<b>Osimertinib</b>	ECG ECO Stratificazione rischio CV		ECO	ECO	ECO	ECO
<b>Brigatinib Crizotinib Lorlatinib</b>	Monitoraggio domiciliare PA					
<b>Crizotinib Lorlatinib</b>	Profilo lipidico		Profilo lipidico	Profilo lipidico	Profilo lipidico	Profilo lipidico
<b>Inibitori ALK</b>		ECG	ECG	ECG	ECG	ECG

### Inibitori microtubuli (Taxani e Alcaloidi della Vinca) - Tabella 8.2.11.

Pur non essendo presenti raccomandazioni specifiche nelle LLGG, occorre tener conto della possibilità che questi farmaci facilitino la DVS quando utilizzati in associazione o dopo trattamenti con ANT e/o anti -HER2. Inoltre la possibilità di indurre vasospasmo

deve suggerire un trattamento più aggressivo dei FRCV e la sorveglianza nei pazienti a rischio più elevato.

**Tabella 8.2.11.** Protocollo di sorveglianza della terapia con inibitori microtubuli

	
<b>Tutti i pazienti</b>	Non disponibili raccomandazioni specifiche in linee guida. Taxani: attenzione prolungamento QTc, bradicardia, FA
<b>No MCV preesistente</b>	Diagnosi e trattamento precoci segni/sintomi di scompenso cardiaco di nuova insorgenza. Proposto screening con ECO, NT-pro-BNP
<b>MCV preesistente</b>	Cardiopatía ischemica, anomalie conduzione, scompenso cardiaco preesistenti: sospendere/non iniziare terapia. Monitoraggio frequente parametri vitali durante terapia, monitoraggio cardiaco continuo in pz con anomalie conduzione e pregressa terapia infusionale

**Immunomodulatori (Talidomide, Lenalidomide, Pomalidomide) - Tabella 8.2.12.**

Per questa categoria valgono indicazioni generali di sorveglianza, con particolare attenzione a segni di TE o a bradicardia sintomatica.

**Tabella 8.2.12.** Protocollo di sorveglianza della terapia con immunomodulatori

	
<b>Tutti i pazienti</b>	Non raccomandazioni specifiche in linee guida, ma generali. Porre attenzione al rischio trombotico (coronarico e malattia tromboembolica venosa)
<b>Sintomi di bradicardia</b>	Monitoraggio ECG dinamico

**Ormonoterapia (deprivazione androgenica) - Tabella 8.2.13.**

L'ormonoterapia con agonisti del rilascio dell'ormone gonadotropo può indurre ipertensione arteriosa, ischemia e DVS; pertanto, è indispensabile la stratificazione del rischio, con la rivalutazione annuale, nei pazienti a rischio basso ed ECG seriati per monitorare il QTc.

**Tabella 8.2.13.** Protocollo di sorveglianza della ormonoterapia (deprivazione androgenica)

								
	<b>Baseline</b>	<b>3 mesi</b>	<b>4 mesi</b>	<b>6 mesi</b>	<b>8 mesi</b>	<b>9 mesi</b>	<b>12 mesi</b>	<b>Ogni 12 mesi</b>
<b>Rischio basso</b>	Valutazione rischio CV SCORE2 e SCORE2-OP							Valutazione rischio CV SCORE2 e SCORE2-OP
<b>Rischio QT lungo</b>	ECG	ECG seriati						
<b>Preesistente CAD</b>	Prendere in considerazione il trattamento con antagonisti GnRH							

### Ormonoterapia (K mammario) - Tabella 8.2.14.

Va previsto un controllo periodico dei FRCV, ogni 5 anni nelle pazienti a rischio moderato-basso ed ogni anno in quelle a rischio elevato.

**Tabella 8.2.14.** Protocollo di sorveglianza dell'ormonoterapia (K mammario)

								
	Baseline	3 mesi	4 mesi	6 mesi	8 mesi	9 mesi	12 mesi	Ogni 12 mesi
<b>Tutti i pazienti</b>	Valutazione rischio CV SCORE2 e SCORE2-OP	Monitorare regolarmente i valori di PA e colesterolo. Riduzione FDRCV						
<b>Rischio basso-moderato</b>	Valutazione rischio CV SCORE2 e SCORE2-OP	Valutazione Rischio CV ogni 5 anni						
<b>Rischio elevato</b>	Valutazione rischio CV SCORE2 e SCORE2-OP	Valutazione Rischio CV ogni anno						

### Inibitori delle CDK4 e CDK6 - Tabella 8.2.15.

Per la loro azione sul prolungamento del QTc, è indicata la sorveglianza a 2 e 4 settimane dall'inizio del trattamento; in particolare per il ribociclib anche ad ogni incremento di dose.

**Tabella 8.2.15.** Protocollo di sorveglianza della terapia con inibitori CDK4 e CDK6

						
	Baseline	2 settimane	4 settimane	Ogni incremento del dosaggio		
<b>Tutti</b>	ECG (QTc)	ECG (QTc)				
<b>Ribociclib</b>	<p>ECG (QTcF) prima del II ciclo e a ogni incremento del dosaggio;                      Sospendere se QTcF &gt; 480 msec; (2) quando QTcF &lt; 481 msec riprendere la terapia allo stesso dosaggio; (3) se nuovamente prolungamento del QTcF ≥ 481 msec, sospendere fino a ritorno a valori &lt; 481 msec e riprendere l'assunzione alla dose successiva più bassa</p>					
<b>Palbociclib E Abemaciclib</b>	<p>Se QTc basale sopra il range o fattori favorenti il prolungamento:                      Monitoraggio QTc</p>					

### Terapie con CAR-T e TIL - Tabella 8.2.16.

Per la possibilità di indurre DVS, è indicata la valutazione di base con cTn e PN e con ETT, se pre-esistente MCV. Inoltre, vanno sorvegliati in maniera più frequente i pazienti che sviluppano CRS nei quali occorre sospendere la terapia in relazione alla gravità clinica.

**Tabella 8.2.16.** Protocollo di sorveglianza della terapia con CAR-T/TIL

								
	Baseline	3 mese	4 mesi	6 mesi	8 mesi	9 mesi	12 mesi	Ogni 6-12 mesi
Tutti i pazienti	ECG ECO BIOMARC							
MCV preesistente	ECO BIOMARC							
CRS ≥ 2° secondo criteri ASTCT	ECO BIOMARC							

### RT - Tabella 8.2.17.

Gli effetti prevalenti della RT con esposizione del cuore sono principalmente legati ad accelerazione dell'aterosclerosi con evidenza a distanza dal trattamento sul torace. La sorveglianza deve quindi basarsi sulla ottimizzazione della terapia, sul controllo dei FRCV e sugli screening, anche a distanza di 5-10 anni.

**Tabella 8.2.17.** Protocollo di sorveglianza della RT

								
	Baseline							
Tutti i pazienti	Valutazione rischio CV SCORE2 e SCORE2-OP	Ottimizzazione FRCV modificabili prima e dopo Ridurre l'esposizione cardiaca alle radiazioni per riduzione del rischio: Uso ottimale delle moderne tecnologie di radiazioni fotogeniche ad intensità modulata; Impiego di tecniche di gestione del ciclo respiratorio (Gating o breath-hold); RT guidata dalle immagini						
Pregressa MCV	ECO							

## BIBLIOGRAFIA

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
2. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al.; Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22:1945-1960.
3. Battisti NML, Andres MS, Lee KA, et al.; Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2021; 188:149-163.
4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022; 43:4229-4361



# 9. Gestione delle forme acute e subacute di TC-TC

C9

Giuseppe Mercurio, Pietro Ameri, Christian Cadeddu Dessalvi, Maddalena Conte, Martino Deidda, Daniela Di Lisi, Roberta Manganaro, Valentina Mercurio, Giuseppina Novo, Valentina Parisi, Gilda Varricchi, Concetta Zito

## 9.1. Disfunzione miocardica indotta dalla CHT e dalla RT

### 9.1.1. Definizione e diagnosi

Con il termine di Disfunzione Cardiaca correlata alla Terapia del Cancro (DC-TC), le ultime LLGG ESC fanno riferimento ad un ampio spettro di presentazioni clinico-strumentali di danno cardiaco, dalla DVS subclinica allo SC conclamato, secondario a diversi trattamenti antitumorali (dalla CHT all'immunoterapia, dalla terapia a target alla RT)<sup>1</sup>.

Una prima distinzione riguarda la presenza o meno di sintomi, per cui si riconoscono due forme, l'una asintomatica e l'altra sintomatica di DC-TC (Tabella 1).

Nell'ambito, poi, di ciascuna delle due presentazioni sono stati identificati diversi gradi di gravità, da lieve a severa per la forma asintomatica e da lieve a molto severa per quella sintomatica.

La forma sintomatica di DC-TC configura, di fatto, il quadro clinico dello SC, caratterizzato da sintomi tipici (dispnea, astenia, tensione alle caviglie, ecc), associati o meno a segni caratteristici (turgore delle giugulari, edemi periferici, rantoli

**Tabella 1.** Classificazione della CTS secondo linee guida ESC 2022

	DC-TC asintomatica	DC-TC sintomatica
<b>Lieve</b>	<b>FEVS <math>\geq</math> 50%</b> - E nuova riduzione relativa del GLS $>15\%$ rispetto al basale - E/O nuovo aumento dei biomarcatori cardiaci	Lievi sintomi di scompenso cardiaco, non richiesta intensificazione della terapia
<b>Moderata</b>	Riduzione di nuovo riscontro della FEVS di almeno 10 punti percentuali fino ad un valore del 40-49%; Riduzione di nuovo riscontro della FEVS di meno di 10 punti percentuali fino ad un valore del 40-49% - E nuova riduzione relativa del GLS $>15\%$ rispetto al basale - E/O nuovo aumento dei biomarcatori cardiaci	Necessario incremento della terapia diuretica e antiscompenso a domicilio
<b>Severa</b>	<b>Riduzione di nuovo riscontro della FEVS <math>&lt;</math> 40%</b>	Necessaria ospedalizzazione per scompenso cardiaco
<b>Molto severa</b>	----	Scompenso cardiaco per cui è richiesto supporto inotropo, supporto meccanico al circolo, o eventuale trapianto cardiaco

Adattata da Lyon AR et al, 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022

polmonari, ecc) e distinto in diversi fenotipi sulla base dei valori della FEVS<sup>2</sup>. La diagnosi della DC-TC sintomatica è, pertanto, prevalentemente clinica, ma può avvalersi delle informazioni incrementalmente fornite dai dati strumentali e bioumorali per una sua più precisa caratterizzazione.

Al contrario, la diagnosi delle forme asintomatiche di DC-TC e la definizione del rispettivo grado di severità si fondano esclusivamente sui parametri strumentali e laboratoristici. In dettaglio, il riscontro di una riduzione della FEVS e/o del GLS e/o di un incremento dei biomarcatori cardiaci (cTn e PN), in assenza di sintomi, permette di identificare una forma di DC-TC asintomatica, verosimilmente di nuova insorgenza. L'assenza di sintomi evidenzia quanto sia importante in questo setting di pazienti eseguire precocemente il monitoraggio strumentale-laboratoristico, per riconoscere con anticipo e allestire una efficace gestione della CTS sub-clinica.

In pratica, come espresso nella Tabella 1, la presenza di una DC-TC asintomatica di grado lieve può essere identificata, pur in presenza di una normale FEVS, dai seguenti riscontri: a. incremento dei biomarcatori (cTnI/cTnT >99° percentile, BNP  $\geq$ 35 pg/mL, NT-proBNP  $\geq$ 125 pg/mL) b. un incremento significativo degli stessi rispetto al basale, c. una riduzione relativa del GLS >15% rispetto al pre-trattamento.

L'imaging CV svolge, dunque, un ruolo fondamentale nella diagnosi di DC-TC. L'ETT rappresenta la metodica di prima scelta. Il calcolo della FEVS, sul quale è tuttora fortemente basato il riconoscimento della DC-TC, deve essere il più accurato e riproducibile possibile. Pertanto, le LLGG raccomandano di usare, preferibilmente, laddove disponibile e in presenza di adeguata expertise, la tecnica 3D, i cui volumi sono maggiormente concordanti con il gold standard di RMN. Solo in caso di impossibilità di disporre di dati eco 3D, è raccomandato il calcolo di volumi e FEVS con il metodo Simpson's biplano<sup>3</sup>.

Lo studio della deformazione miocardica longitudinale rappresenta, come si è anticipato, un approccio basilare per l'identificazione precoce della DVS. Pertanto, il calcolo del GLS andrebbe eseguito sia al basale che durante il monitoraggio in corso di trattamento.

È, altresì, fondamentale associare alla valutazione della FEVS lo studio della funzione diastolica, che permette di slatentizzare quadri di SC a FEVS preservata, relativamente predominanti, ad esempio, tra le forme di DC-TC secondarie a RT<sup>4</sup>.

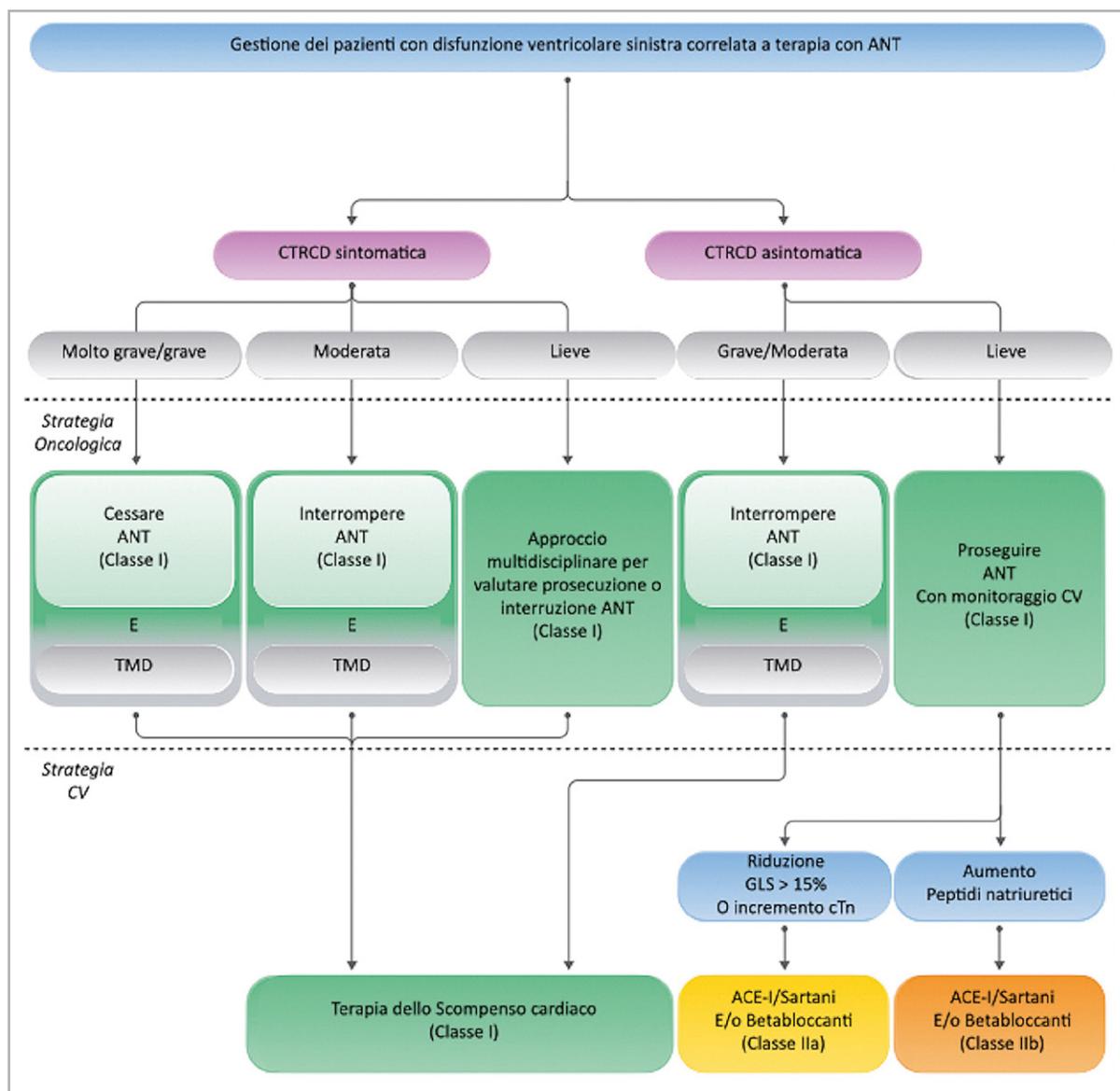
Infine, con l'imaging cardiaco è possibile ottenere facilmente e in modo non invasivo la diagnosi di altre forme di CTS oltre la classica DVS, in particolare attraverso lo studio della morfologia e funzione del VD, degli atri, degli apparati valvolari, della pressione polmonare e del pericardio.

## 9.1.2. Gestione e trattamento

L'interruzione della CHT è raccomandata nei pazienti affetti da cancro che sviluppano una CTS sintomatica severa<sup>5</sup> (Figura 1). Esistono rare eccezioni in cui si può prendere in considerazione una ripresa della terapia con la stessa classe di farmaci responsabili della CTS e, comunque, solo dopo una discussione all'interno del team multidisciplinare, introducendo una mirata strategia di prevenzione e prevedendo uno stretto monitoraggio di ciascun ciclo di CHT.

Le LLGG ESC sulla cardio-oncologia<sup>1</sup> raccomandano l'interruzione temporanea della CHT con ANT nei pazienti che sviluppano CTS sintomatica moderata o asintomatica

moderata/grave. In caso di CTS di grado lieve, invece, l'interruzione o la continuazione della CHT deve essere discussa dal team multidisciplinare, valutandone, per ciascun paziente, il rapporto rischio/beneficio (Figura 1).



**Figura 1.** Management della CTS in corso di trattamento con ANT

La terapia della DVS è quella prescritta nelle LLGG ESC 2021 per la diagnosi ed il trattamento dello SC acuto e cronico<sup>6</sup> ed è raccomandata in tutti i pazienti che sviluppino CTS sintomatica o asintomatica di grado moderato o severo. L'uso di un ACEi/ARB o di un ARNI, di un beta-bloccante, di un bloccante SGLT2 o di un MRA è raccomandato, a meno di specifiche controindicazioni o di intolleranza. La titolazione alla massima dose tollerata di ciascuna classe di farmaci che la preveda va perseguita anche in questo setting di pazienti (Tabella 2).

ACEi, ARB e/o beta-bloccanti devono essere presi in considerazione anche nella CTS

lieve asintomatica, mentre la CHT con ANT prosegue senza interruzioni (Figura 1)<sup>6-9</sup>. Anche l'esercizio fisico aerobico è raccomandato, prima e durante la CHT con ANT, alla luce degli effetti benefici dimostrati<sup>10</sup>.

Per valutare una ri-somministrazione di ANT, dopo il recupero della funzione VS, nei pazienti che abbiano sviluppato CTS sintomatica lieve/moderata, o asintomatica moderato/severa, è raccomandata, senza interrompere il trattamento per lo SC, la discussione multidisciplinare<sup>1</sup>.

Qualora si ravvisi la necessità di continuare la terapia con ANT, oltre alla

**Tabella 2.** Farmaci utilizzabili nella terapia dello scompenso cardiaco<sup>2</sup>

Molecola	Dose iniziale	Dose target
<b>ACEi</b>		
Captopril	6.25 mg t.i.d.	50 mg t.i.d.
Enalapril	2.5 mg b.i.d.	10-20 mg b.i.d.
Lisinopril*	2.5-5 mg o.d.	20-35 mg o.d.
Ramipril	2.5 mg b.i.d.	5 mg b.i.d.
Trandolapril	0.5 mg o.d.	4 mg o.d.
<b>ARNI</b>		
Sacubitril/valsartan	24/26 mg b.i.d.	97/103 mg b.i.d.
<b>Beta-Bloccanti</b>		
Bisoprololo	1.25 mg o.d.	10 mg o.d.
Carvedilolo*	3.125 mg b.i.d.	25 mg b.i.d.
Metoprololo succinato	12.5-25 mg o.d.	200 mg o.d.
Nebivololo*	1.25 mg o.d.	10 mg o.d.
<b>MRA</b>		
Eplerenone	25 mg o.d.	50 mg o.d.
Spironolattone	25 mg o.d.	50 mg o.d.
<b>SGLT2-I</b>		
Dapagliflozin	10 mg o.d.	10 mg o.d.
Empagliflozin	10 mg o.d.	10 mg o.d.
<b>Atre molecole</b>		
Candesartan	4 mg o.d.	32 mg o.d.
Losartan	50 mg o.d.	150 mg o.d.
Valsartan	40 mg b.i.d.	160 mg b.i.d.
Ivabradina	5 mg b.i.d.	7.5 mg b.i.d.
Vericiguat	2.5 mg o.d.	10 mg o.d.
Digossina	0.0625 mg o.d.	0.250 mg o.d.
Iralazina/Isosorbide dinitrato	37.5 mg t.i.d./20 mg t.i.d.	75 mg t.i.d./40 mg t.i.d.

\* da preferire nel setting della Cardioprotezione

prosecuzione della terapia con ACEi/ARB e beta-bloccanti alle dosi target per lo SC, si possono mettere in atto ulteriori strategie, volte a ridurre il rischio correlato alla ripresa della CHT:

- a. ridurre al minimo la dose cumulativa di ANT;
- b. utilizzare preparati di ANT liposomiali;
- c. pretrattare con dexrazoxano prima di ogni ulteriore ciclo di CHT.

Ancora, nei pazienti che ri-assumono le ANT dopo un episodio di CTS e nei pazienti con CTS lieve asintomatica che non hanno interrotto la CHT prescritta, le LLGG raccomandano uno stretto monitoraggio CV ogni 1-2 cicli<sup>1</sup>.

### **9.1.2.1. DVS durante trattamento con anti-HER2**

Le pazienti possono presentare CTS, sintomatica o asintomatica (Figura 2)<sup>11</sup>. Per guidare le decisioni cliniche in questo complesso setting di pazienti è sempre auspicabile una discussione collegiale.

La CTS severa (LVEF <40%), sia sintomatica che asintomatica, deve essere trattata secondo quanto previsto dalle LLGG ESC 2021, per prevenire il peggioramento dello SC, in particolare quando la terapia antitumorale mirata non venga interrotta<sup>12</sup>.

L'interruzione temporanea della terapia anti-HER2 si impone nelle pazienti con CTS sintomatica moderata/severa o asintomatica severa (LVEF <40%)<sup>1</sup>. Nelle pazienti con CTS sintomatica lieve, è particolarmente necessario un approccio multidisciplinare, per valutare la sospensione o la continuazione della terapia.

In caso di CTS asintomatica moderata (LVEF 40-49%), il trattamento mirato con anti-HER2 deve essere continuato, ma si raccomanda la terapia cardioprotettiva con ACEi/ARB e beta-bloccanti ed un monitoraggio CV frequente<sup>5,13,14</sup>.

Nei soggetti con CTS asintomatica lieve (LVEF ≥50% con una riduzione significativa del GLS e/o un aumento dei biomarcatori cardiaci rispetto a baseline), è suggerita la continuazione del trattamento anti-HER2, insieme con l'eventuale introduzione di una terapia cardioprotettiva (ACEi/ARB e/o beta-bloccanti) (Figura 2)<sup>5,15,16</sup>.

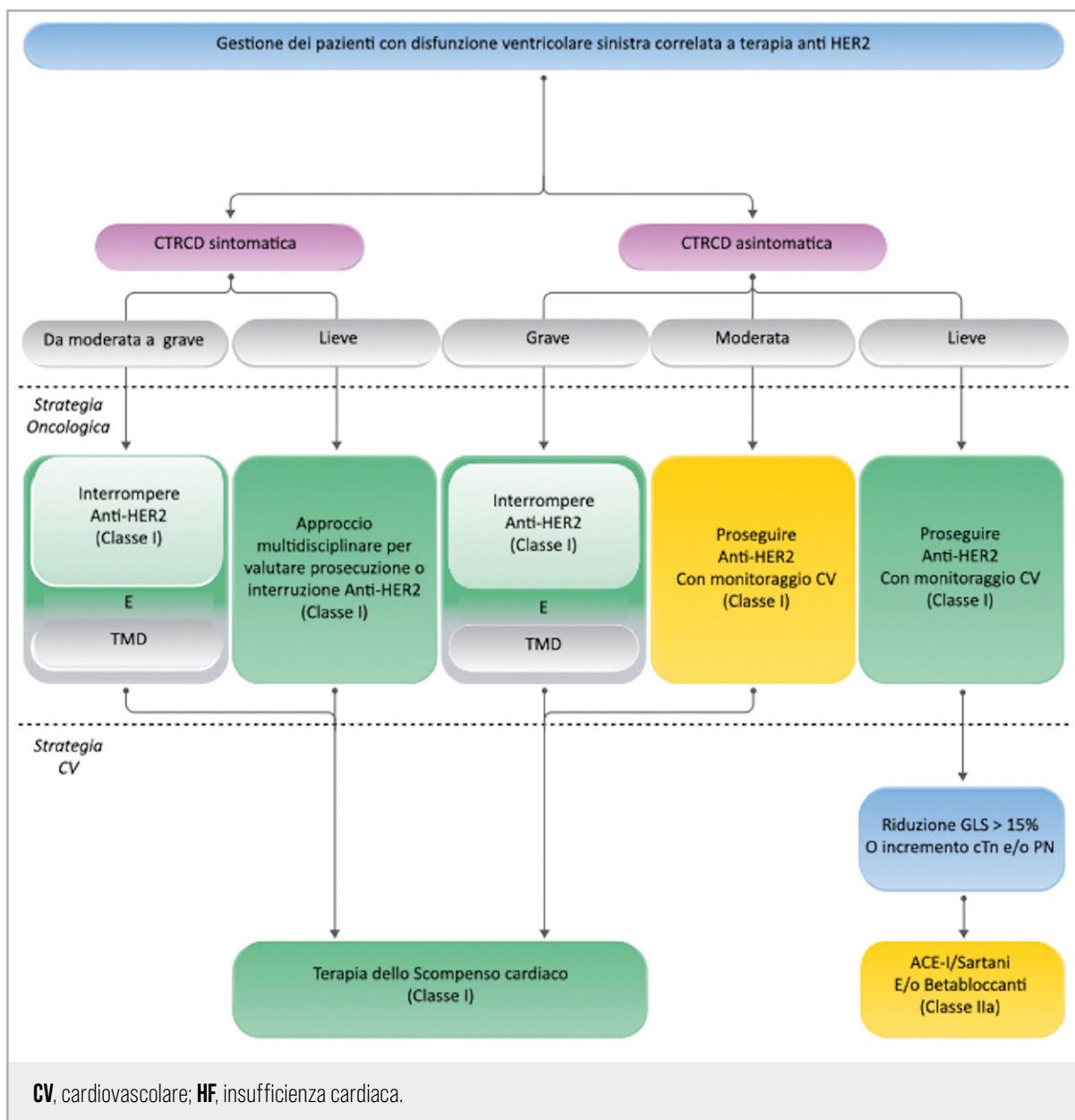
Un regolare e frequente monitoraggio cardiaco con imaging e biomarcatori è indispensabile in tutte le pazienti colpite da CTS che a. proseguano la terapia anti-HER2 e b. la ri-assumano dopo un'interruzione in seguito alla risoluzione dei segni e/o sintomi dello SC e al recupero della LVEF a valori ≥40% (idealmente ≥50%) (Figura 2)<sup>5,13,14</sup>. Tali valutazioni dovrebbero essere ripetute ogni due cicli per i primi quattro cicli dopo il riavvio della terapia anti-HER2; successivamente, qualora funzionalità cardiaca e livelli di biomarcatori permangano stabili, la frequenza dei controlli può essere ridotta<sup>1</sup>.

### **9.1.2.2. DVS non-infiammatoria durante trattamento con ICI**

Nei pazienti trattati con ICI, oltre le temibili miocarditi (vedi Cap. 4), sono state osservate anche sindromi caratterizzate da: STT, DVS su base non infiammatoria e SC post-ischemico<sup>17,18</sup>.

Lo SC su base non infiammatoria è, generalmente, un evento tardivo; la sua definizione dovrebbe basarsi sul fenotipo e sull'esclusione di una miocardite, della STT e di una SCA<sup>6</sup>. A seguito di trattamento con ICI sono state riscontrate anche vasculiti e CAD<sup>19</sup>.

Nel caso delle suddette specifiche sindromi, è indicato il trattamento raccomandato dalle relative LLGG ESC. Evidentemente, se la miocardite è stata esclusa, non vi è indicazione all'immunosoppressione<sup>1</sup>.



**Figura 2.** Management della CTS in corso di trattamento con anti-HER2

L'interruzione o la continuazione della terapia con ICI dipende dalla gravità dello SC e, dunque, si basa su di una minuziosa valutazione cardiologica.

### **9.1.2.3. DVS durante trattamento con CAR-T e TIL**

Nonostante le molteplici complicanze CV riscontrate tra gli adulti trattati con terapie CAR-T, non disponiamo di trial controllati. Peraltro, piccoli studi e case report hanno documentato che le complicanze CV rappresentano circa il 20% degli eventi avversi di questa terapia<sup>20</sup>. Tra questi, lo SC rappresenta circa il 14,3% dei casi totali. Esso, ancora una volta, deve essere trattato in accordo con le LLGG ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello SC<sup>6</sup>.

Sebbene le complicanze CV siano ricorrenti anche in corso di terapie TIL, la

sopravvivenza non sembra esserne influenzata in modo significativo. In rari casi è stato riscontrato un aumento di cTn, suggestivo di danno miocardico<sup>21</sup>.

#### **9.1.2.4. DVS nel setting del trapianto di CSE**

Le complicanze CV durante il trapianto di CSE, tra le quali anche lo SC,<sup>1,22</sup> sono rare ma clinicamente rilevanti e devono essere trattate secondo le specifiche linee guida ESC. Gli ACEi ed i beta-bloccanti sono risultati efficaci durante il trapianto per prevenire la TC-TC, sia acuta che tardiva; ma queste evidenze sporadiche richiedono la conferma di studi controllati<sup>23</sup>.

#### **9.1.2.5. STT e cancro**

L'associazione tra neoplasie ed STT è elevata e costituisce un fattore di prognosi infausta<sup>1</sup>. La diagnosi di cancro di per sé, alcuni trattamenti antitumorali, quali 5-FU, ICI, VEGFi e lo stress secondario all'iter diagnostico-terapeutico possono tutti fungere da trigger per la STT.

Uno studio per immagini precoce deve essere effettuato quanto prima, sia a fini diagnostici che di monitoraggio del decorso della DVS. In questa fase diagnostica, numerosi pazienti necessitano di CGR per escludere un IMA. Una TCc è riservata ai soggetti con neoplasia avanzata e/o significativa trombocitopenia.

Le LLGG ESC raccomandano l'interruzione del trattamento antitumorale, se ritenuto responsabile dello sviluppo di STT<sup>1</sup>.

I farmaci che prolungano l'intervallo QTc dovrebbero essere evitati<sup>24</sup>.

Nei casi di STT associata a ICI, il ruolo dell'immunosoppressione non è noto. Qualora la RMC documenti un pattern infiammatorio, la somministrazione e.v. di metilprednisolone è raccomandata, poiché è presumibile una sovrapposizione di STT e di miocardite indotta da ICI.

Disponiamo di informazioni limitate riguardo alla fattibilità della risomministrazione di ICI dopo STT e dopo il recupero della funzione VS<sup>1</sup>.

Se, da discussione collegiale del team multidisciplinare, emergesse la necessità, dopo il recupero dalla fase acuta della STT, di re-introdurre il farmaco antitumorale riconosciuto causa dell'evento avverso, è raccomandato il monitoraggio regolare dei biomarcatori cardiaci, al cui eventuale aumento dovrebbe immediatamente seguire l'esecuzione di un ETT<sup>1</sup>.

## **9.2. Danno coronarico indotto dalla CHT e dalla RT**

Il cancro e la CAD sono tra loro strettamente correlati per vari motivi: a. il cancro e la CAD condividono numerosi fattori di rischio<sup>25,26</sup>; b. il cancro induce uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico, favorendo la CAD<sup>27</sup>, c. i pazienti oncologici presentano comunemente delle condizioni che possono favorire l'insorgenza di SCA, quali anemia, ipossia ed ipercoagulabilità; d. alcuni farmaci antineoplastici e la RT possono indurre o favorire la CAD attraverso vari meccanismi.

Numerose classi di farmaci antineoplastici possiedono un potenziale di CTS: agenti alchilanti, derivati del platino, antimetaboliti, taxani, vincristina e vinblastina, VEGFi, rituximab, TKI, immunomodulatori, quali lenalidomide e talidomide, ICI (Tabella 3)<sup>28</sup>.

Il vasospasmo è uno dei principali meccanismi responsabili di SCA nei pazienti

**Tabella 3.** Meccanismi responsabili di CAD e farmaci antineoplastici

Meccanismo responsabile di CAD	Farmaco
Vasospasmo	Bleomicina, fluoropirimidine, taxani, VEGF inibitori, alcaloidi della vinca
Trombosi coronarica	Agenti alchilanti (ciclofosfamide), componenti del platino, immune checkpoint inhibitors, immunomodulatori (lenalidomide, talidomide), erlotinib, VEGF inibitori, anti-CD 20 (rituximab), nilotinib, ponatinib, inibitori dei proteosomi
Aterosclerosi accelerata e trombosi di placca	Immune checkpoint inhibitors, nilotinib, ponatinib, VEGF inibitori, radioterapia, terapia di deprivazione ormonale (agonisti GnRH)

**GnRH:** ormone rilasciante le gonadotropine.

oncologici in trattamento con farmaci quali fluoropirimidine, capecitabina, bleomicina, taxani, alcaloidi della vinca e alcuni VEGFRi<sup>29</sup>.

In particolare, il 5-FU e, in misura minore, il suo profarmaco capecitabina, possono provocare vasospasmo in presenza di fattori predisponenti o facilitanti, quali una pre-esistente CAD, elevate dosi e/o infusione continua del farmaco, geno-fenotipo lento metabolizzatore, precedente RT e co-somministrazione di altri farmaci<sup>30</sup>.

Il 5-FU può anche indurre una disfunzione endoteliale con un meccanismo dipendente dai ROS, con conseguente trombosi<sup>31</sup>, danno diretto dei miociti e reazione di ipersensibilità con conseguente sindrome di Kounis<sup>32</sup>.

La trombosi coronarica è, invece, indotta prevalentemente da VEGFi-VEGFRi, immunomodulatori, ciclofosfamide, componenti del platino e anti BCR-ABL<sup>33</sup>.

Gli anti BCR-ABL, la terapia di deprivazione ormonale, gli ICI, la RT e alcuni VEGFRi possono provocare aterosclerosi accelerata e rottura di placca<sup>34</sup>.

Il VEGF gioca un ruolo fondamentale nella regolazione del funzionamento dell'endotelio vascolare. L'inibizione del sistema VEGF/VEGFR causa disfunzione endoteliale, esponendo il collagene subendoteliale e favorendo l'attivazione della cascata coagulativa, aumentando così il rischio di eventi trombotici<sup>29,35</sup>. I VEGFi-VEGFRi contribuiscono, inoltre, ad uno squilibrio tra vasodilatazione e vasocostrizione, riducendo la sintesi di NO e prostaciclina e incrementano la viscosità del sangue attraverso la sovrapproduzione di eritropoietina<sup>35</sup>.

Anche le ANT possono provocare danno endoteliale, attraverso la liberazione dei ROS; pur tuttavia, il principale effetto di CTS delle ANT rimane la DVS<sup>36</sup>.

Gli immunomodulatori (lenalidomide, talidomide, pomalidomide), utilizzati nel trattamento del mieloma multiplo, possono provocare trombosi coronarica e TEV perché capaci di indurre danno diretto delle cellule endoteliali, aumento dell'aggregazione piastrinica e incremento dei livelli sierici del fattore von Willebrand. Lenalidomide e pomalidomide possono anche provocare iperglicemia e DM favorendo, indirettamente, lo sviluppo di CAD. Gli inibitori di BCR-ABL (in particolare nilotinib e ponatinib), utilizzati nel trattamento della LMC, possono provocare aterosclerosi accelerata con vari meccanismi e trombosi coronarica. Sono documentati casi di AOP, ischemia miocardica e malattie cerebrovascolari in corso di terapia con nilotinib e ponatinib<sup>38,39</sup>.

Il meccanismo con il quale il nilotinib ed il ponatinib provocano tali eventi vascolari non è del tutto conosciuto. Si ipotizza un ruolo del DDR<sup>1</sup> e del PDGF nel favorire tali eventi. Il DDR<sup>1</sup>, implicato nella formazione della placca aterosclerotica, può alterare la funzione piastrinica<sup>39</sup>. Infine, sia nilotinib che ponatinib possono

favorire l'insorgenza di dislipidemia e iperglicemia, incrementando lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi coronarica e periferica<sup>40</sup>.

Recentemente, è emerso che gli inibitori degli ICI possono accelerare l'aterosclerosi e causare la rottura di placca, oltre alla loro capacità nota di provocare miocardite<sup>41</sup>. Gli ICI sembrano favorire l'infiammazione e la rottura della placca aterosclerotica attraverso l'iperattivazione delle cellule T<sup>42-44</sup>.

La RT causa un danno endoteliale diretto, provocando aterosclerosi accelerata, soprattutto a livello dell'ostio delle coronarie e dei segmenti prossimali<sup>45</sup>. I ROS svolgono un ruolo centrale in tale processo, promuovendo l'infiammazione e la trombosi: l'idrolisi radiolitica stimola la produzione dell'anione superossido ( $O_2^-$ ), del perossido di idrogeno ( $H_2O_2$ ) e del radicale idrossile ( $HO\bullet$ )<sup>46</sup>. Le radiazioni non solo modificano le funzioni delle cellule endoteliali, ma ne provocano anche la morte; la conseguente esposizione di fattori trombotogenici sub-endoteliali facilita la rottura della placca vulnerabile e gli eventi trombotici<sup>47</sup>.

Gli effetti della RT sono dose-dipendenti. Essi divengono più temibili quando la somministrazione di radiazioni supera i 15 Gy ed include l'area cardiaca, come nel caso del tumore della mammella, soprattutto sinistra, dei linfomi e dei tumori del polmone. L'eventuale sviluppo di CAD post-RT si può manifestare anche molti anni dopo il termine del trattamento. Pertanto, è importante sottoporre i pazienti sopravvissuti al cancro ad un programma di sorveglianza CV a lungo termine e a test diagnostici non invasivi ogni 5-10 anni, a partire dal quinto anno dal termine della RT<sup>1,48</sup>

## 9.2.1. Gestione del dolore toracico e delle SCA e SCC

La gestione della SCA e della SCC nel malato oncologico costituisce una vera sfida per il cardiologo. Il paziente con il cancro è spesso anziano, fragile (vedi Cap. 12), con multiple comorbidità e con elevato rischio emorragico. Spesso il paziente oncologico deve essere sottoposto ad un intervento chirurgico non cardiaco e necessita della sospensione per tempi brevi della terapia antiaggregante. Per queste complessità, le diverse opzioni terapeutiche, in ispecie la terapia antiaggregante più appropriata, necessitano sovente di una valutazione multidisciplinare.

I punti più rilevanti nella gestione delle SCA e delle SCC nel paziente oncologico riguardano:

1. il timing della procedura di rivascolarizzazione coronarica: quando eseguirla e se eseguirla sulla base della prognosi oncologica e delle condizioni di stabilità/instabilità emodinamica del paziente;
2. la scelta della terapia antiaggregante ed anticoagulante più appropriata;
3. la durata della DAPT;
4. la sospensione e la ripresa della terapia oncologica.

Sulla base delle LLGG ESC di Cardio-Oncologia e per le SCA, nei pazienti con cancro e STEMI o NSTEMI ad elevato rischio, la PCI con impianto di uno stent medicato è raccomandata nei soggetti con prognosi maggiore o uguale a 6 mesi (classe I, livello di evidenza B); nei pazienti con SCA che si presentano emodinamicamente instabili, la PCI deve essere eseguita in maniera indipendente dalla prognosi in quanto, in tale situazione, prevale il beneficio della rivascolarizzazione coronarica<sup>1,49,50</sup>.

Una strategia conservativa non invasiva dovrebbe essere considerata nei pazienti con STEMI o NSTEMI con prognosi <6 mesi e/o rischio emorragico molto elevato

(classe IIa, livello di evidenza C). In questi soggetti con prognosi sfavorevole la rivascularizzazione non produrrebbe alcun beneficio sulla mortalità (Tabella 4)<sup>1</sup>.

**Tabella 4.** Management SCA e SCC nel paziente oncologico

Sindrome coronarica	Management
STEMI o NSTEMI ad alto rischio con prognosi $\geq$ 6 mesi	Strategia invasiva
STEMI o NSTEMI con instabilità emodinamica (shock cardiogeno) in maniera indipendente da prognosi	Strategia invasiva
STEMI o NSTEMI con prognosi $<$ 6 mesi e/o elevato rischio emorragico	Terapia conservativa
SCC	Valutazione multidisciplinare per valutare i rischi e i benefici della rivascularizzazione coronarica vs la sola terapia medica nei pazienti con tumore attivo

In considerazione dell'elevato rischio emorragico, soprattutto nei pazienti con un tumore gastrointestinale attivo, una DAPT con cardioaspirina e clopidogrel è da preferire ai nuovi antagonisti del recettore P2Y<sub>12</sub>. Prasugrel e ticagrelor potrebbero essere presi in considerazione nel paziente oncologico con basso rischio emorragico in cui prevale un elevato rischio trombotico, ad esempio, con precedenti episodi di trombosi di stent in corso di terapia con clopidogrel a seguito di PCI per SCA (classe IIb, livello di evidenza C). Inoltre, la durata della DAPT dopo PCI dovrebbe essere la più breve possibile (1-3 mesi) nei pazienti con rischio emorragico molto elevato<sup>1</sup>.

I pazienti con cancro spesso presentano piastrinopenia correlata direttamente alla neoplasia o indotta dal trattamento oncologico. Pertanto, prima di iniziare un trattamento antiaggregante e, poi, nel corso del trattamento, è opportuno monitorare i valori di PLT. L'aspirina non è raccomandata con PLT  $<$ 10.000; il clopidogrel non è raccomandato con PLT  $<$ 30.000; prasugrel e ticagrelor non lo sono con PLT  $<$ 50.000. Anche per poter eseguire una PCI è necessaria una conta piastrinica non inferiore a 30.000; in vista di un intervento di CABG, la conta piastrinica deve essere non inferiore a 50.000. Una trasfusione potrebbe essere necessaria con PLT  $<$ 20.000 (nel caso di tumori ad elevato rischio emorragico, quali prostata, vescica, apparato genitale e colon-retto). Una più bassa dose di UFH dovrebbe essere somministrata in sala di emodinamica con PLT  $<$ 50.000<sup>1</sup>.

Nei pazienti oncologici con coronaropatia trivale non suscettibile di rivascularizzazione percutanea, un CABG dovrebbe essere considerato se la prognosi è superiore a 12 mesi. Inoltre, nei pazienti con rischio emorragico molto elevato e severa trombocitopenia o in quelli che devono sottoporsi a chirurgia oncologica urgente, andrebbe considerata la rivascularizzazione con il solo pallone medicato<sup>1</sup>.

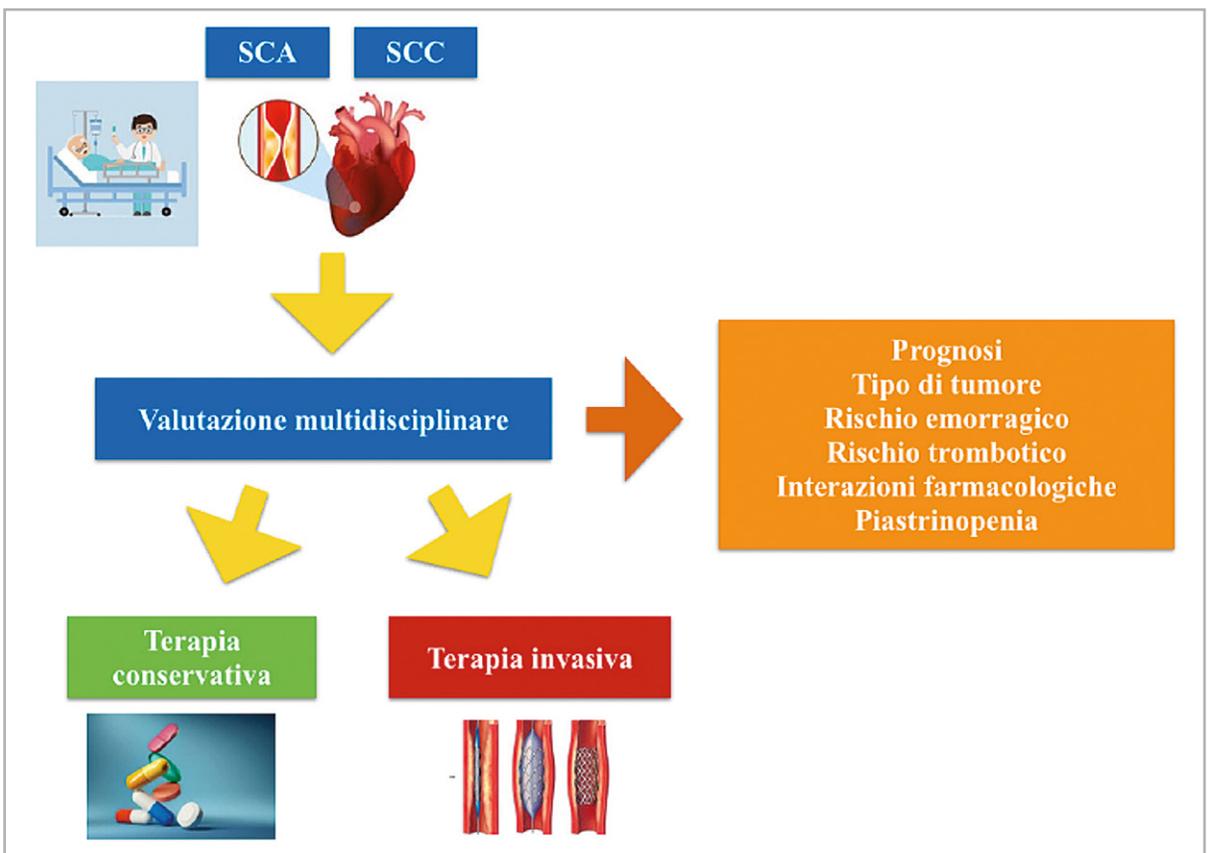
Nei pazienti con concomitante indicazione a terapia anticoagulante (per FA o TEV), la triplice terapia dovrebbe essere condotta per una settimana, al fine di ridurre il rischio emorragico (vedi Cap. 10)<sup>1</sup>. Anche per la scelta della terapia anticoagulante è necessaria una valutazione multidisciplinare che, al di là del rischio emorragico e trombotico, tenga conto del tipo di tumore, del trattamento antineoplastico in corso e di eventuali interazioni farmacologiche. Se la SCA si verifica in corso di terapia antineoplastica, questa deve essere temporaneamente sospesa<sup>1,49,50</sup>; il trattamento può essere re-introdotta, dopo l'intervento di rivascularizzazione e quando il paziente torni stabile, ma solo se la CHT non è stata, essa stessa, responsabile dell'evento ischemico. Diversamente, se cioè il farmaco antineoplastico è stato causa della SCA, un trattamento oncologico alternativo

dovrebbe essere valutato in sede di discussione multidisciplinare<sup>51</sup>.

Nel caso particolare di SCA indotta dal 5-FU, mediata da un vasospasmo e in assenza di coronaropatia significativa, il farmaco può essere ripreso con le seguenti accortezze: monitoraggio del paziente, inizio di terapia con nitrati a rilascio prolungato e di calcio antagonisti, possibile riduzione della dose e modalità di somministrazione con boli, anziché con infusione<sup>1</sup>.

Per quanto attiene la gestione delle SCC, è noto che: a. gli outcome della PCI e del CABG sono peggiori nel paziente con cancro rispetto al paziente senza cancro e b. la rivascularizzazione coronarica in associazione alla terapia medica non garantisce vantaggi rispetto alla sola terapia medica<sup>53</sup>. Pertanto, nel paziente con tumore attivo e SCC è indispensabile una valutazione multidisciplinare per identificare la strategia di gestione più adeguata per lo specifico caso, considerando anche che, talora, la PCI può ritardare e interferire negativamente con il trattamento oncologico.

Infine, sia in caso di SCA che di SCC, anche nel paziente oncologico è fondamentale la correzione intensiva dei FRCV e la prosecuzione di una terapia anti-ischemica ottimizzata. In conclusione, sottolineiamo come nel malato oncologico SCA e SCC necessitino di una valutazione congiunta cardio-oncologica per scegliere, in base alla prognosi del paziente, la terapia antiaggregante/anticoagulante più appropriata, nonché la strategia terapeutica, invasiva o conservativa, più idonea al singolo caso (Figura 3). Tutto questo senza, però, dimenticare che nei casi con instabilità emodinamica è sempre necessario intervenire, anche con procedure invasive, per garantire nell'immediato la sopravvivenza del paziente.



**Figura 3.** Schema essenziale del percorso diagnostico-terapeutico delle SC nel paziente oncologico

## 9.3. Aritmie cardiache

Lo sviluppo delle terapie antitumorali ha comportato un parallelo aumento degli eventi avversi CV, tra i quali la DVS è la complicanza più temuta, per l'impatto prognostico negativo nel paziente oncologico. Tuttavia, anche l'insorgenza di eventi aritmici, sia bradi- che tachiaritmici, pone il clinico di fronte a dilemmi gestionali complessi.

Gli eventi aritmici possono essere indotti da farmaci citotossici comuni, terapie con agenti mirati e i moderni ICI. Tra le complicanze elettrofisiologiche più frequenti si annoverano la FA, le alterazioni della ripolarizzazione ventricolare, il prolungamento del tratto QTc, le aritmie ventricolari, le bradiaritmie e i BAV.

I meccanismi alla base di tali manifestazioni variano in base alla classe di farmaci utilizzati e possono derivare da danno cellulare diretto, alterazioni elettrolitiche, ischemia, SC o miocarditi<sup>54</sup>.

### 9.3.1. FA

Diversi studi supportano una relazione bidirezionale tra cancro e FA, basata probabilmente sulla presenza di fattori di rischio condivisi<sup>55</sup>, come l'età avanzata, la sindrome metabolica, gli squilibri elettrolitici e i meccanismi patogenetici comuni, tra cui l'infiammazione. Inoltre, le terapie oncologiche, sia mediche che chirurgiche, spesso rappresentano trigger diretti o indiretti di eventi aritmici<sup>56</sup>.

Le ANT, ad esempio, possono indurre aritmie sia attraverso un meccanismo citotossico diretto che, indirettamente, mediante lo sviluppo di DVS avanzata. Gli inibitori della BTK, classe di farmaci utilizzata nel trattamento della LMC, di alcuni linfomi e della macroglobulinemia di Waldenstrom, sembrano indurre la FA attraverso un meccanismo off-target, che altera il rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico. Tuttavia, gli inibitori della BTK più selettivi hanno mostrato una riduzione dell'incidenza di FA, con percentuali che passano dal 16% per ibrutinib al 4,1% per alacabrutinib e al 2% per zanubrutinib<sup>57-59</sup>.

Le aritmie indotte da ICI sono mediate, principalmente, da meccanismi indiretti, come le miocarditi e gli eventi ischemici coronarici<sup>60</sup>. La Tabella 5 elenca i principali agenti chemioterapici responsabili di aritmie.

Per prevenire la FA, soprattutto nei pazienti ad alto rischio, è cruciale intervenire precocemente sui fattori di rischio predisponenti e, se del caso, impostare una terapia profilattica.

**Tabella 5.** Farmaci chemioterapici con attività pro aritmogena

Classe di farmaco
Antracicline (doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrone)
Antimetaboliti (fluorouracile, capecitabina, fludarabina, gemcitabina)
Agenti alchilanti (ciclofosfamide, melfalan, cisplatino)
Immunomodulatori (lenalidomide, talidomide)
Inibitori del proteosoma (carilzomib)
Inibitori delle tirosinchinasi a piccole molecole (ibrutinib, vemurafenib)
Terapia CAR-T (tisagenlecleucel, axicabtagene, cileleucel)
Inibitori degli Immunocheck point (nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab)
Agenti antimicrotubulo (docetaxel, paclitaxel)

La presenza in anamnesi di pregressi eventi aritmici accresce il rischio di sviluppare FA durante la terapia oncologica; la FA diviene, a sua volta, un marcatore di prognosi sfavorevole.

Il trattamento della FA segue le raccomandazioni applicabili alla popolazione generale, con attenzione alle interazioni tra farmaci antiaritmici e chemioterapici, in particolare con gli inibitori o induttori del CYP4<sup>50</sup> e della glicoproteina P<sup>61</sup>.

La scelta tra un approccio di controllo del ritmo o della frequenza dipende dal quadro clinico del paziente. La cardioversione elettrica nel malato oncologico ha un'efficacia limitata, gravata da un alto tasso di recidive, in ragione del persistente milieu infiammatorio.

L'approccio alla terapia anticoagulante, affrontato più dettagliatamente nel Capitolo 10, deve tenere in gran conto le interazioni tra anticoagulanti e CHT.

### 9.3.2. TV e FV

Alcuni farmaci chemioterapici possono facilitare aritmie ventricolari maggiori, quali TV e FV, sovente legate a squilibri elettrolitici e/o all'uso concomitante di farmaci che prolungano il QTc, come avviene nel caso del triossido di arsenico, in uso per la leucemia promielocitica acuta, con un'incidenza di allungamento del tratto QTc tra il 63% e il 93%<sup>62</sup>. Anche gli inibitori di B-RAF e MEK, utilizzati nel trattamento del melanoma metastatico, possono indurre prolungamento del QTc, con un'incidenza di circa il 9,5%.

Globalmente, circa il 20% dei pazienti oncologici presenta un allungamento del QTc, soprattutto a seguito di un ritardo nella ripolarizzazione ventricolare prodotto dal blocco dei canali del potassio o inibizione del signaling cellulare della fosfoinositide-3 chinasi<sup>63</sup>.

Un QTc superiore ai 500 msec o un incremento di oltre 60 msec rispetto ai valori pre-trattamento aumenta il rischio di aritmie maligne; pertanto, è essenziale programmare protocolli di monitoraggio con ECG seriati, con una frequenza dipendente dal trattamento: più distanziati nei pazienti con QTc <480 msec, più ravvicinati in quelli con QTc >480 msec.

La gestione delle aritmie ventricolari ricorrenti richiede un trattamento personalizzato, considerando le interazioni tra chemioterapici e antiaritmici. Le LLGG dell'ESC raccomandano l'uso di beta-bloccanti e antiaritmici di classe IB, per il minor rischio di interazioni farmacologiche.

D'altra parte, alcune classi di chemioterapici sono associate a bradicardie, generalmente benigne, ma che, in alcuni casi, possono richiedere l'impianto di pacemaker per la comparsa di BAV avanzato<sup>64</sup>. Il monitoraggio mediante Holter ECG è utile per valutare la severità della bradicardia e indicare il trattamento più adeguato. L'approccio ai disturbi aritmici nel paziente oncologico, per la mancanza di studi clinici dedicati, è derivato dalle LLGG destinate dalla popolazione generale e si basa su opinioni di esperti. In ogni caso, il monitoraggio degli eventi aritmici è cruciale per l'impatto che tali complicanze possono avere, sia sul trattamento oncologico che sulla prognosi.

L'avvento di nuove tecnologie indossabili per il monitoraggio continuo potrà aprire nuove prospettive in questo setting di malati, meritevoli di studi prospettici controllati e dedicati.

## 9.4. Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è una delle principali problematiche di interesse cardiologico riscontrate nei pazienti oncologici ed onco-ematologici. In aggiunta ai fattori predisponenti propri della popolazione generale, individui con tumori possono presentare ulteriori cause e/o fattori precipitanti l'ipertensione arteriosa, quali la tossicità vascolare delle terapie anti-neoplastiche, il danno renale, le sindromi paraneoplastiche e l'effetto diretto di tumori renali, in particolare quello di Wilms. Anche in ambito cardio-oncologico, l'ipertensione arteriosa predispone ad eventi CV, specialmente DVS e IC quando concomitano trattamenti gravati da CTS, e, perciò, comporta un incremento del rischio di mortalità CV e totale. L'ipertensione arteriosa deve, dunque, essere attentamente ricercata, sia nei pazienti con cancro attivo che in quelli guariti, cosiddetti lungo-sopravvissuti<sup>65</sup>. Durante la visita cardio-oncologica devono essere seguite le norme per la corretta misurazione della PA<sup>65-67</sup>. Si deve attendere il tempo necessario perché il paziente sia a riposo, cercare di evitare contesti che generino stress ed effettuare più determinazioni in posizione seduta, ignorando i primi valori rilevati. In occasione della prima valutazione, è opportuno misurare la PA ad entrambi gli arti superiori al fine di slatentizzare differenze significative.

Qualora sia in atto un trattamento con farmaci notoriamente associati a AOP (soprattutto ponatinib e nilotinib), l'occasione può essere sfruttata per calcolare anche l'ABI, con lo scopo di verificare la presenza di stenosi arteriose significative agli arti inferiori. Se la PA risulta elevata ed appare ragionevole dilazionare l'avvio di un trattamento, può essere ricercata conferma della diagnosi mediante monitoraggio nelle 24 ore o, più facilmente, con l'auto-misurazione da parte del paziente. In quest'ultimo caso, è fondamentale che siano fornite istruzioni accurate su come eseguire i rilevamenti. L'auto-misurazione è, comunque, indicata qualora la PA risulti normale durante la visita, ma sussista motivo per sospettare comunque la presenza di ipertensione arteriosa (es. malattia renale cronica avanzata o assunzione di inibitori di BCR-ABL). Infatti, il fenomeno dell'ipertensione mascherata, cioè non presente al momento della visita, esiste anche in cardio-oncologia.

La terapia dell'ipertensione arteriosa deve seguire le regole generali, recentemente riviste nelle LLGG dell'ESC<sup>68</sup>. Va data enfasi al miglioramento dello stile di vita, con cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta, l'ottimizzazione della dieta, con riduzione del consumo di sale e incoraggiando l'esercizio fisico regolare. Si noti che l'attività fisica è consentita nel paziente oncologico e, anzi, numerosi trial clinici randomizzati hanno dimostrato come l'allenamento ne migliori la capacità funzionale e, in certa misura, protegga dalla CTS delle ANT<sup>69</sup>. Eventuali cause intercorrenti, come ansia, dolore, uso di farmaci anti-infiammatori non-steroidi o corticosteroidi, devono essere corrette laddove possibile<sup>65-67</sup>.

La terapia farmacologica si fonda sull'impiego di inibitori del RAAS (ACEi ed ARB), calcio-antagonisti diidropiridinici e diuretici tiazidici o simil-tiazidici. Solitamente, la combinazione di una bassa dose di molecole appartenenti a due di queste tre classi, preferibilmente in una sola compressa, rappresenta la prima linea di trattamento. Se non sufficiente, si passerà ad un dosaggio alto delle stesse molecole e, quindi, alla combinazione di un basso dosaggio di tre molecole

diverse. L'impiego di associazioni di farmaci anti-ipertensivi facilita l'aderenza terapeutica<sup>68</sup>.

Tuttavia, in cardio-oncologia valgono alcune considerazioni specifiche<sup>65-67</sup>:

- le condizioni generali di un paziente possono giustificare l'utilizzo di un solo farmaco anti-ipertensivo in principio;
- i trattamenti anti-tumorali o le malattie concomitanti possono motivare la scelta di specifiche categorie di farmaci anti-ipertensivi: inibitori del RAAS se è in corso una terapia anti-neoplastica con alto potenziale di CTS esitante in DVS o se coesiste malattia renale cronica; spironolattone se si riscontra proteinuria; diuretico tiazidico se è presente espansione del volume extracellulare;
- viceversa, la prescrizione di diuretici deve essere cauta in soggetti a rischio di ipovolemia per gli effetti avversi della chemioterapia (nausea con conseguente scarsa assunzione di liquidi, vomito, diarrea);
- i calcio-antagonisti diidropiridinici sono caratterizzati da poche interazioni farmacocinetiche sfavorevoli con i farmaci anti-tumorali;
- i beta-bloccanti con effetto vasodilatatore periferico, carvedilolo, nebivololo e labetalolo, possono essere prescelti in individui con iperattivazione simpatica o ad alto rischio di DVS, sebbene l'effetto anti-ipertensivo sia minore rispetto a quello delle altre classi di farmaci.

Gli inibitori del RAAS e beta-bloccanti diventano prioritari in caso di DVS conclamata o SC con ridotta FEVS. Verapamil e diltiazem non hanno indicazione per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, tanto più in cardio-oncologia, a causa delle numerose interazioni farmacocinetiche negative.

Qualora l'ipertensione arteriosa si dimostri resistente alla triplice terapia con inibitore del RAAS, calcio-antagonista diidropiridinico e diuretico tiazidico a dosi congrue, regolarmente assunte, si può aggiungere spironolattone. Secondariamente, possono essere somministrati eplerenone (due volte al giorno, 50-200 mg in totale) o i succitati beta-bloccanti. Idralazina, amiloride e triamterene, clonidine e antagonisti dei recettori alfa-adrenergici sono l'ultima opzione.

Il tempo necessario perché qualsiasi trattamento anti-ipertensivo abbia pieno effetto è di almeno 7 giorni. È essenziale che le misurazioni fatte dal personale medico o infermieristico in occasione di visite o altri accessi in ospedale siano integrate con quelle fatte dal paziente stesso, quotidianamente.

Se l'ipertensione arteriosa è severa ( $\geq 180/110$  mmHg) nonostante una terapia adeguata e un farmaco anti-tumorale ne è ritenuto responsabile (tipicamente i VEGFi), deve essere discussa collegialmente l'interruzione temporanea di quest'ultimo, da riprendere poi a dose dimezzata allorché la PA si riduca a  $<160/100$  mmHg<sup>1</sup>.

Gli obiettivi di PA sono gli stessi che nella popolazione generale per i soggetti con tumore curabile o comunque con prognosi discreta, indicativamente superiore a 3 anni, così come nei sopravvissuti al cancro. Al contrario, possono essere più alti se la prognosi è infausta. Le LLGG di cardio-oncologia dell'ESC suggeriscono che sia considerata, ma non necessariamente attuata, la terapia se la PAS è 140-159 mmHg e la prognosi quoad vitam di 1-3 anni. Con una prognosi inferiore a 1 anno, la terapia anti-ipertensiva è mandatoria solo per valori di PA  $>160$  mmHg<sup>1</sup>.

## 9.5. IAP

Sebbene meno comune rispetto ad altre forme di TC-TC, l'IAP, quando presente, si associa a una morbilità e mortalità significative<sup>70,71</sup>. L'IAP è definita emodinamicamente da una pressione media in arteria polmonare (mPAP) >20 mmHg, misurata tramite cateterismo cardiaco destro a riposo<sup>72</sup>.

Le terapie antitumorali possono indurre IAP in diversi gruppi clinici attraverso molteplici meccanismi (Tabella 6)<sup>73,74</sup>. Inoltre, le stesse neoplasie possono provocare IAP mediante uno stato protrombotico, che aumenta il rischio di TEV, potenzialmente evolvendo in IAPTC (Gruppo 4). Una trattazione dettagliata della IAPTC è disponibile nel capitolo 10. Le neoplasie mieloproliferative, invece, possono associarsi allo sviluppo di IAP appartenente al Gruppo 5<sup>75,76</sup>.

Le LLGG ESC di cardio-oncologia raccomandano un attento monitoraggio per lo sviluppo di IAP nei pazienti oncologici trattati con terapie potenzialmente responsabili di questa patologia. In particolare, i pazienti che sviluppino ex novo sintomi compatibili con l'IAP (dispnea, astenia, dolore toracico, sincope, cardiopalmo) devono essere sottoposti a ETT per valutare la probabilità di IAP e l'eventuale indicazione al cateterismo cardiaco destro<sup>70,72</sup>. Se la velocità del rigurgito tricuspitale è ≤2,8 m/s, la probabilità di IAP è bassa e il paziente può essere escluso dall'algoritmo diagnostico. Viceversa, la probabilità di IAP è elevata e richiede ulteriori esami e sorveglianza se la velocità è >3,4 m/s oppure compresa tra 2,8 e 3,4 m/s in presenza di almeno due criteri accessori, soprattutto se insorti dopo l'inizio del trattamento oncologico (dilatazione della vena cava inferiore, VD o atrio destro, rapporto VD/VS >1, dilatazione dell'arteria polmonare, appiattimento del setto interventricolare, ecc)<sup>70</sup>.

La diagnosi definitiva di IAP richiede un cateterismo cardiaco destro, che deve essere considerato nei pazienti con sintomi e alta probabilità ecocardiografica di IAP. In caso di diagnosi di IAP durante una terapia antitumorale (in particolare con desatinib), è

**Tabella 6.** IAP associata a terapie antitumorali

Gruppo clinico+A3:D8	Meccanismo	Classificazione emodinamica	Esempio di terapia antitumorale
1	Rimodellamento del circolo polmonare pre-capillare	Pre-capillare	Desatinib
2	Malattia del cuore sinistro	Post-capillare isolata, pre-postcapillare combinata	Cardiotossicità del ventricolo sinistro associata a terapia antitumorale, valvulopatie associate a radioterapia, CAD accelerata associata a TKIs, miocardite associate a ICI
3	Pneumopatie	Pre-capillare, post-capillare	Polmonite da radioterapia, fibrosi polmonare associata a busulfani,
4	CTEPH	Pre-capillare	TEV indotto da ICI, TKIs, cisplatino, monoterapia con talidomide, talidomide+desametasone, tamoxifene
5	Multifattoriale, meccanismi non chiari	Pre-capillare, post-capillare isolata, pre-postcapillare combinata	Non noti

**CTEPH**, chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

raccomandata la sospensione o la riduzione della dose del farmaco<sup>70,77</sup>.

A causa della scarsità di dati relativi all'IAP indotta dalle terapie oncologiche, le LLGG ESC si concentrano principalmente sulla sorveglianza dell'IAP associata a desatinib, basandosi sul consenso degli esperti (livello di raccomandazione C). Per altre terapie, le indicazioni devono essere estrapolate.

Non vi sono prove di efficacia delle terapie specifiche per l'IAP (inibitori della fosfodiesterasi, antagonisti dei recettori dell'endotelina, prostacicline) nei pazienti oncologici con IAP associata alle terapie antitumorali, né dati certi riguardanti il miglioramento della capacità funzionale o della morbi-mortalità.

Studi clinici prospettici ed epidemiologici sono necessari per identificare i pazienti oncologici a rischio di IAP e valutare l'efficacia delle terapie specifiche per questa condizione. Dati promettenti emergono da piccoli studi e case report sull'uso di sensori impiantabili per il monitoraggio della pressione arteriosa polmonare (CardioMEMS), inizialmente sviluppati per la gestione dell'IC<sup>79-81</sup>. Tuttavia, mancano prove definitive sull'efficacia di questo approccio nel contesto dell'IAP associata alle terapie oncologiche.

## 9.6. Pericarditi

Diverse terapie anti-tumorali, quali inibitori di BCR-ABL, ICI ed RT toracica con interessamento dell'area cardiaca possono indurre pericardite. Nel caso dell'RT, il rischio di pericardite diventa sostanziale quando la dose di radiazione media al cuore supera i 30 Gy e non siano stati utilizzati protocolli cardio-protettivi, come in realtà viene ormai fatto per prassi.

Il rischio di pericardite si accresce in caso di età avanzata, pre-esistenti FRCV o concomitante terapia con farmaci gravati da CTS<sup>82,83</sup>. La pericardite costrittiva può essere una conseguenza a lungo termine della RT, sebbene ormai sia resa estremamente rara dall'adozione di tecniche di irradiazione molto mirate ai tumori, con risparmio dell'area cardiaca.

L'approccio al paziente con cancro e pericardite non deve essere diverso da quello seguito in generale, secondo le raccomandazioni delle LLGG sulla diagnosi e il trattamento delle malattie del pericardio<sup>84</sup>. Tuttavia, la sintomatologia di presentazione può essere atipica<sup>1,85</sup>.

La possibilità di interrompere, temporaneamente o stabilmente, il trattamento anti-tumorale che ha scatenato l'infiammazione pericardica deve essere sempre presa in considerazione<sup>1,84</sup>. Se non vi sono particolari controindicazioni, possono essere prescritti colchicina, al fine di prevenire le recidive e farmaci antinfiammatori non-steroidi, a scopo sintomatico<sup>86-89</sup>. Qualora questi farmaci non risultino efficaci nel controllare i sintomi della pericardite, è possibile utilizzare corticosteroidi a dosi basse o moderate. Se la pericardite insorge a seguito di trattamento con ICI, la posologia dei corticosteroidi può essere più alta, soprattutto se concomita versamento pericardico, almeno di grado moderato<sup>1,86,88</sup>.

Se la pericardite da ICI è refrattaria a queste linee di terapia, può essere valutato l'impiego di farmaci immunosoppressori. A questo riguardo, il rischio di infezioni e di progressione tumorale deve essere attentamente soppesato verso il beneficio clinico atteso.

Viceversa, nelle forme di pericardite da ICI responsive ai corticosteroidi a dose non elevata, l'immunoterapia può essere proseguita<sup>1,86,90</sup> (Tabella 7).

È possibile re-inserire ICI o altri trattamenti anti-tumorali, sospesi per una pericardite intercorrente severamente sintomatica o associata a versamento pericardico con ripercussioni sulla funzione cardiaca, ma questa opzione deve essere ponderata e discussa in maniera multidisciplinare.

La pericardite acuta attinica è in genere benigna e non richiede l'interruzione del trattamento.

**Tabella 7.** Raccomandazioni per la gestione delle malattie del pericardio nei pazienti in terapia antitumorale  
2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Lyon, Lopez Fernandez et al EHJCVI

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Approccio generale</b>		
Per la diagnosi e la gestione della pericardite acuta nei pazienti oncologici si raccomanda di attenersi alle linee guida ESC 2015 sulla diagnosi e il trattamento delle malattie del pericardio e di valutare in team multidisciplinare l'opportunità o meno di interrompere la terapia antitumorale	I	C
Qualora l'approccio percutaneo non sia fattibile o nei casi di ricorrente versamento pericardico maligno deve essere presa in considerazione la creazione di una finestra pericardica per via chirurgica.	IIa	C
Per prevenire eventuali recidive può essere presa in considerazione l'instillazione intrapericardica di farmaci citostatici o sclerosanti.	IIb	C
<b>Diagnosi e gestione della pericardite correlata alla terapia con ICI</b>		
Per confermare la diagnosi, valutare le conseguenze emodinamiche della malattia del pericardio ed escludere la presenza di concomitante miocardite si raccomanda di utilizzare le tecniche di imaging CV multimodale (ecocardiografia, RMC ± TC), di eseguire un ECG e di determinare i livelli dei biomarcatori cardiaci.	I	C
Nei pazienti con pericardite correlata alla terapia con ICI si raccomanda la somministrazione di prednisolone e colchicina	I	C
Nei pazienti con diagnosi accertata di pericardite correlata alla terapia con ICI che presentano versamento pericardico moderato-severo si raccomanda di interrompere il trattamento con ICI.	I	C
Prima di riprendere la terapia con ICI si raccomanda di valutarne l'opportunità in team multidisciplinare.	I	C

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione. Livello di evidenza.

## 9.7. Miocarditi

La miocardite è una grave complicanza degli ICI, gravata da un alto tasso di mortalità. La patologia si sviluppa più frequentemente durante le prime 12 settimane di trattamento, sebbene possano verificarsi anche casi tardivi, dopo la 20<sup>a</sup> settimana<sup>91</sup>.

La diagnosi di miocardite correlata agli ICI si basa, inizialmente, sulla comparsa di sintomi, un ulteriore incremento della cTn e nuove anomalie all'ECG, quali disturbi della conduzione AV o intraventricolare e bradi- e tachiaritmie<sup>92-94</sup>. Associati ai sintomi CV possono verificarsi eventi avversi immuno-correlati non CV.

Ogni anomalo riscontro dovrebbe suggerire l'esecuzione urgente di indagini CV per immagini, per escludere altre cause di danno miocardico (es. una SCA, una miocardite acuta infettiva, ecc).

Nei pazienti emodinamicamente instabili, inclusi quelli con aritmie ventricolari o BAV completo, dovrebbe essere prontamente iniziato il trattamento con metilprednisolone ad alte dosi, nell'attesa di conferma diagnostica<sup>1,95,96</sup>.

L'ET e la RMC sono raccomandati in tutti i pazienti con sospetta miocardite

associata agli ICI. Ad oggi, le specifiche caratteristiche della miocardite indotta da ICI in ambito di RMC non sono definite; pertanto, si ricorre all'utilizzo dei criteri di Lake Louise modificati<sup>97</sup>.

La PET con fluorodesossiglucosio può essere presa in considerazione<sup>98,99</sup> se la RMC non è disponibile o è controindicata, sebbene la PET possieda una bassa sensibilità e richieda un rigoroso digiuno di carboidrati di 18 ore<sup>100</sup>.

La biopsia endomiocardica dovrebbe essere riservata ai casi in cui la diagnosi, sospettata, non sia stata confermata con l'indagine non invasiva (es. risultati contrastanti dell'imaging cardiaco e dei biomarcatori, pazienti clinicamente instabili, ecc)<sup>101</sup>.

Per guidare il management terapeutico, i casi di miocardite correlata agli ICI dovrebbero essere classificati sulla base della loro gravità: fulminante o non fulminante. Tra questi secondi, vanno inclusi i pazienti sintomatici, ma con stabilità emodinamica e/o elettrica e i casi incidentali in cui la miocardite è stata diagnosticata contemporaneamente ad altri eventi avversi immuno-correlati (Figura 4)<sup>102</sup>.

In tutti i casi di sospetta miocardite correlata agli ICI, cioè nei pazienti che manifestino nuovi sintomi cardiaci, inedite aritmie o blocchi e/o nuovo incremento delle cTn e che abbiano assunto ICI nelle ultime 12 settimane, si raccomanda l'interruzione del trattamento, in attesa di approfondimenti diagnostici. Nei pazienti con miocardite sospetta, ma non confermata, a seguito di una normalizzazione delle alterazioni, un team multidisciplinare dovrà valutare il rapporto rischio/beneficio tra l'interruzione permanente del trattamento con ICI e la sua ripresa<sup>103</sup>.

Il paziente dovrebbe essere ricoverato in ospedale con un monitoraggio ECG continuo; le complicanze CV dovrebbero essere trattate secondo le specifiche LLGG ESC per l'IC<sup>6</sup>, le tachiaritmie<sup>1,104</sup>, il BAV<sup>105</sup>, il versamento pericardico<sup>86</sup>.

Il trattamento della miocardite correlata agli ICI, sia fulminante che non fulminante, prevede di iniziare, appena la diagnosi sia stata considerata probabile, la somministrazione di metilprednisolone 500-1000 mg e.v. in bolo, una volta al giorno per i primi 3-5 giorni, allo scopo di ridurre i MACE, inclusa la mortalità<sup>91,106</sup>.

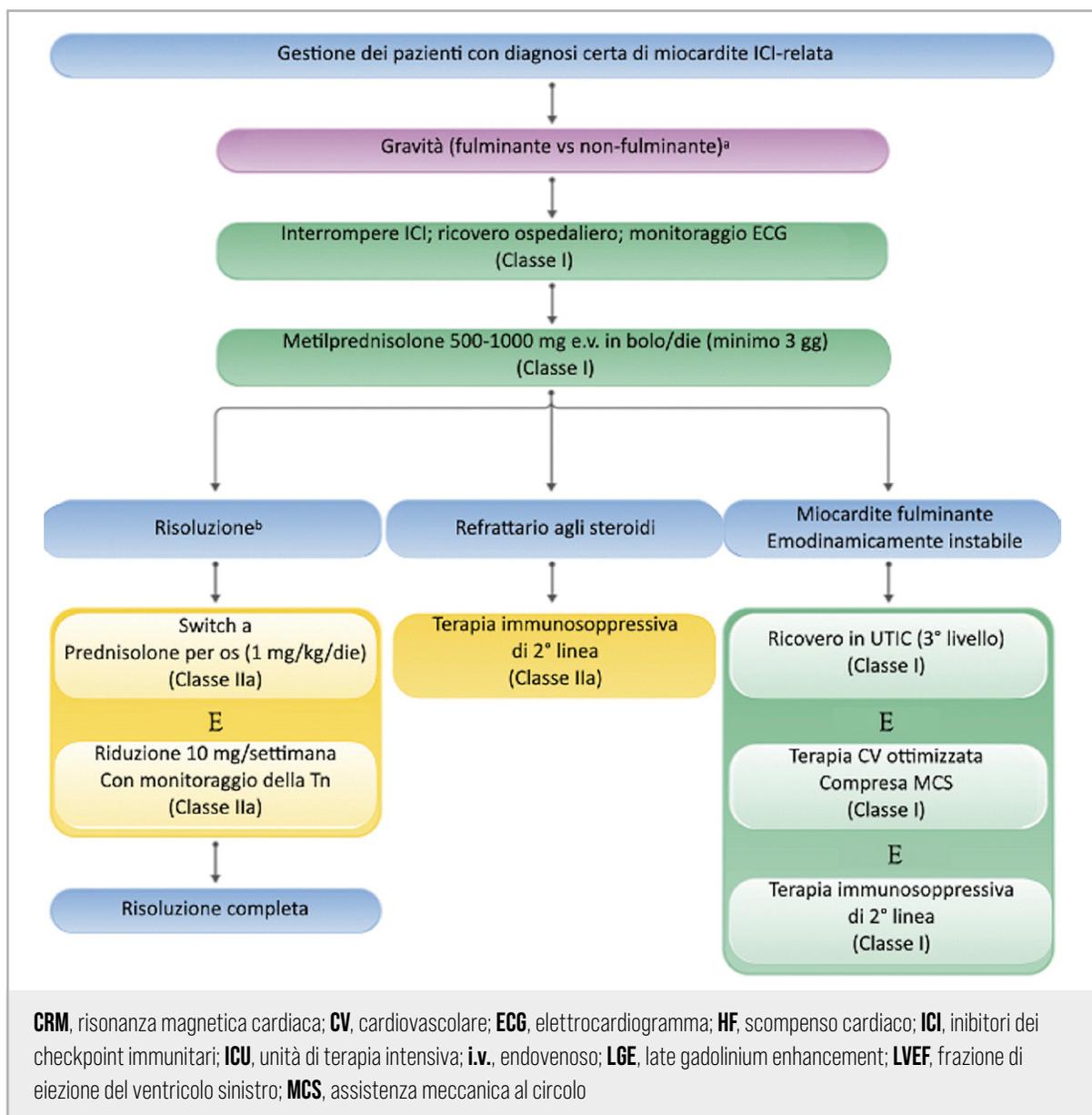
In presenza di un miglioramento clinico, con riduzione entro 24-72 ore della cTn di oltre il 50% dal livello di picco e risoluzione della DVS, BAV e aritmie, si raccomanda di passare al prednisolone orale, iniziando con 1 mg/kg, fino ad 80 mg al giorno.

Sebbene non si disponga di un protocollo validato, andrebbe attuata una riduzione settimanale del prednisolone orale - più comunemente di 10 mg alla settimana - sotto sorveglianza clinica, ECG e cTn (Figura 4). Una rivalutazione della funzione VS e dei livelli di cTn dovrebbe avvenire alla dose di prednisolone di 20 mg/die; la riduzione del prednisolone di 5 mg alla settimana dovrebbe continuare fino ai 5 mg/die. Il tapering finale, da 5 mg/die alla sospensione, deve essere di 1 mg alla settimana.

Se la cTn non si riduce come richiesto e/o la DVS, il blocco AV e le aritmie ventricolari persistono, nonostante 3 giorni di metilprednisolone e.v. in combinazione con altre terapie cardiologiche, siamo di fronte ad una miocardite da ICI steroideo-resistente ed una seconda linea di trattamento dovrebbe essere considerata<sup>107,108</sup>.

Ad oggi, non disponiamo di evidenze sufficienti per raccomandare uno specifico trattamento immunosoppressivo ed un approccio terapeutico di seconda linea andrebbe concordato da un team multidisciplinare.

Diversi farmaci attualmente in fase di studio hanno mostrato risultati promettenti; tra essi, il micofenolato mofetile e.v., le globuline anti-timociti (es. anticorpo anti-CD<sup>3</sup>),



**Figura 3.** Diagnosi e gestione della miocardite correlata agli inibitori dei checkpoint immunitari.

<sup>a</sup> Fulminante: instabilità emodinamica, HF che richiede ventilazione non invasiva o invasiva, blocco cardiaco completo o di alto grado e/o aritmia ventricolare significativa. Non fulminante: pazienti sintomatici ma con stabilità emodinamica e/o elettrica e casi incidentali diagnosticati contemporaneamente ad altri eventi avversi immuno-correlati. I pazienti possono avere LVEF ridotta ma senza segni di malattia grave. <sup>b</sup> In via di risoluzione: miglioramento continuo dei sintomi clinici, segni, biomarcatori e parametri di imaging, ma non ancora normalizzati, mentre si riducono le dosi di steroide. Risoluzione completa: pazienti con completa risoluzione dei sintomi acuti, normalizzazione dei biomarcatori e recupero della LVEF dopo la sospensione dello steroide. La CMR può ancora mostrare LGE o T1 elevato a causa di fibrosi, ma qualsiasi sospetto di edema acuto dovrebbe essere assente.

le immunoglobuline e.v., la plasmaferesi, tocilizumab, abatacept (agonista CTLA-4), alemtuzumab (anticorpo anti-CD<sup>52</sup>) e tofacitinib. Si raccomanda cautela nell'uso di infliximab per una miocardite con IC steroide-refrattaria<sup>109,110</sup>.

I pazienti con miocardite fulminante associata agli ICI, complicata da instabilità emodinamica e/o elettrica, devono essere ricoverati in terapia intensiva; lo shock

cardiogeno va gestito secondo le LLGG ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello SC<sup>6</sup>.

Dopo la risoluzione della miocardite associata ad ICI e la riduzione graduale della terapia steroidea orale, un confronto poli-specialistico dovrà valutare la ripresa del trattamento con ICI, in base a: gravità della miocardite (fulminante vs non fulminante vs asintomatica), terapie oncologiche alternative, indicazione a terapia per forme metastatiche vs adiuvante/neoadiuvante, possibilità di ridurre il trattamento da combinato a singolo, qualora la miocardite sia stata innescata da un trattamento combinato (Tabella 8)<sup>11</sup>.

**Tabella 8.** Raccomandazioni per la diagnosi e la gestione della miocardite associata agli inibitori dei checkpoint immunitari

Raccomandazioni	Classe di raccomandazione <sup>a</sup>	Livello di evidenza <sup>b</sup>
Si raccomandano cTn, ECG e imaging cardiovascolare (ecocardiogramma e CRM) per diagnosticare la miocardite correlata agli ICI.	I	B
Nei pazienti con sospetta miocardite correlata ad ICI, si raccomanda l'interruzione temporanea del trattamento con ICI fino a conferma o esclusione della diagnosi.	I	C
La biopsia endomiocardica dovrebbe essere considerata per confermare la diagnosi di miocardite correlata agli ICI se la diagnosi è sospettata ma non confermata con imaging cardiaco e biomarcatori.	IIA	C
L'interruzione del trattamento con ICI è raccomandata nei pazienti con miocardite correlata agli ICI confermata.	I	C
Si raccomanda il monitoraggio continuo dell'ECG per valutare nuovi blocchi AV e tachiaritmie durante la fase acuta in tutti i pazienti con miocardite correlata agli ICI sintomatica. <sup>c</sup>	I	C
Alte dosi iniziali di corticosteroidi <sup>d</sup> sono raccomandate nei pazienti con neoplasie e miocardite correlata agli ICI confermata.	I	C
La continuazione di alte dosi di corticosteroidi è raccomandata per il trattamento della miocardite correlata agli ICI fino alla risoluzione dei sintomi, disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, anomalie della conduzione e significativa riduzione della cTn. <sup>e</sup>	I	C
Il passaggio da prednisolone e.v. a orale dovrebbe essere considerato dopo miglioramento clinico (risoluzione di: sintomi, disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, anomalie della conduzione e significativa riduzione della cTn). <sup>f</sup>	IIa	C
Il trattamento immunosoppressivo di seconda linea dovrebbe essere considerato nei pazienti con miocardite correlata agli ICI refrattaria agli steroidi. <sup>g</sup>	IIa	C
Il ricovero in terapia intensiva, trattamento con metilprednisolone e.v. e terapia cardiovascolare ottimale, incluso il supporto meccanico (quando indicato) è raccomandato nei pazienti con miocardite fulminante correlata agli ICI.	I	C
Una singola dose di metilprednisolone <sup>d</sup> e.v. dovrebbe essere considerata nei pazienti instabili in cui si sospetta una miocardite indotta dagli ICI.	IIa	C
Si raccomanda una discussione multidisciplinare prima di riprendere il trattamento con ICI in pazienti selezionati con pregressa miocardite correlata agli ICI non complicata.	I	C

**CRM:** risonanza magnetica cardiaca; **cTn:** troponina cardiaca; **CV:** cardiovascolare; **ECG:** elettrocardiogramma; **ICI:** inibitori dei checkpoint immunitari; **e.v.:** endovena

<sup>a</sup> Classe di raccomandazione

<sup>b</sup> Livello di evidenza

<sup>c</sup> La biopsia endomiocardica dovrebbe essere considerata nei pazienti instabili o quando la CRM è controindicata.

<sup>d</sup> Precoce: ≤24 ore; alte dosi di corticosteroidi (metilprednisolone 500-1000 mg/die).

<sup>e</sup> Riduzione della cTn di oltre il 50% dal livello massimo.

<sup>f</sup> Risoluzione completa: Pazienti con risoluzione completa dei sintomi acuti, normalizzazione dei biomarcatori o riduzione della cTn di oltre il 50% dal livello massimo e recupero della LVEF dopo l'interruzione del trattamento immunosoppressivo. La CRM può ancora mostrare LGE o incrementi di T1 dovuti a fibrosi, ma qualsiasi segno di edema acuto dovrebbe essere assente. Risoluzione incompleta: (1) un aumento dei sintomi o dei biomarcatori di miocardite o l'incapacità di ridurre il trattamento immunosoppressivo senza una riacutizzazione clinica o dei biomarcatori; (2) pazienti con persistente LVD nonostante la risoluzione dei sintomi acuti con il trattamento immunosoppressivo.

<sup>g</sup> Steroide-refrattarietà: miocardite non risolutiva o in peggioramento (peggioramento clinico o persistenza dell'incremento della troponina dopo esclusione di altre eziologie) nonostante alte dosi di metilprednisolone.

<sup>h</sup> Instabilità: pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, aritmie ventricolari, nuovo blocco cardiaco completo.

## 9.8. AP ed ictus

La gestione dell'AP dipende innanzitutto dal grado di patologia sviluppata, sia in caso di pre-esistenza al trattamento antitumorale sia in caso di sviluppo secondario. Allo stadio Fontaine I o II, infatti, è necessario che venga effettuato uno stretto controllo dei FRCV ed un periodico follow-up clinico-metabolico<sup>112</sup>. In questi casi è possibile mantenere il trattamento con nilotinib e ponatinib, usualmente a basse dosi. Il trattamento antiaggregante andrebbe considerato nelle forme sintomatiche e, naturalmente, con l'aggiunta di farmaci antidiabetici, ipocolesterolemizzanti e/o antiipertensivi in caso di presenza di disordini metabolici e/o ipertensione arteriosa<sup>1</sup>. Per atteggiamento prudentiale, data la frequenza di eventi trombotici, specie nei pazienti con fattori di rischio (SCORE chart) gli ematologi tendono a usare acido acetilsalicilico (100 mg/die) in prevenzione primaria nei pazienti con LMC da sottoporre a terapia con nilotinib e, soprattutto, ponatinib<sup>39</sup>.

Certamente, la presenza e/o lo sviluppo di AP di alto grado rappresenta una questione più problematica, legata alla possibile interruzione della terapia con i BCR ABL TKI più potenti (nilotinib o ponatinib). In alcuni casi è possibile passare a TKI quali imatinib e bosutinib, con un profilo di maggiore sicurezza vascolare. In pazienti selezionati con una durevole e profonda RM, quale RM4 o maggiore, l'interruzione del trattamento con TKI può essere un'opzione<sup>113</sup>.

In ogni caso, nei pazienti che sviluppano un'AP sintomatica è fondamentale effettuare un approccio multidisciplinare riguardo la decisione di interrompere il trattamento antitumorale considerato responsabile (VEGFi, nilotinib, ponatinib, cisplatino, ecc). Ugualmente, la scelta di effettuare una procedura di rivascolarizzazione arteriosa periferica andrebbe individualizzata e discussa in team multidisciplinare composto da ematologi/oncologi, chirurghi vascolari e cardio-oncologi<sup>1</sup>.

I pazienti che sviluppano un'ischemia cerebrale vanno gestiti secondo le LLGG internazionali<sup>114</sup>. Una valutazione neurologica urgente deve essere effettuata all'inizio della presentazione clinica, completata dall'imaging neuroradiologico in modo da distinguere un evento ischemico da uno emorragico o da eventuali metastasi cerebrali. Sebbene i pazienti con cancro non siano di per sé a più alto rischio di emorragia cerebrale quando sottoposti a terapia trombolitica, i pazienti che abbiano sviluppato un'ictus trombotico in conseguenza della CHT non sono stati rigorosamente studiati nei trial sulla fibrinolisi. Sicuramente, una bassa conta piastrinica (<100.000) e valori anomali di glicemia (< 50 o > 400 mg/dl) rappresentano controindicazioni alla terapia fibrinolitica. Pazienti con queste caratteristiche rappresentano una percentuale non minima in oncologia.

Infine, è importante tenere presente che in tali pazienti la gestione, acuta e a lungo termine, deve tenere conto della prognosi e dell'aspettativa di vita.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022; 43:4229-4361
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2024;26:5-17.
3. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1504-1524.
4. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, et al. Cardiovascular Manifestations from Therapeutic Radiation: A Multidisciplinary Expert Consensus Statement From the International Cardio-Oncology Society. *JACC CardioOncol*. 2021;3:360-380.
5. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31:171-190.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-3726.
7. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43:280-299.
8. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, et al. Strain- guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:392- 401.
9. Dong H, Yao L, Wang M, et al. Can ACEI/ARB prevent the cardiotoxicity caused by chemotherapy in early-stage breast cancer? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl Cancer Res*. 2020;11:7034-7043
10. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e997-e1012.
11. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:610-621.
12. Hussain Y, Drill E, Dang CT, et al. Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175:239-246.
13. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom - a five-year experience. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1721-1731.
14. Lynce F, Barac A, Geng X, et al. 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;175:595-603.
15. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, et al. The utility of point-of-care biomarkers to detect cardiotoxicity during anthracycline chemotherapy: a feasibility study. *J Card Fail*. 2016;22:433-438.
16. Leong DP, Cosman T, Alhussein MM, et al. Safety of continuing trastuzumab despite mild cardiotoxicity: a phase I trial. *JACC CardioOncology*. 2019;1:1-10.

17. Weinstock C, Khozin S, Suzman D, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: atezolizumab for metastatic non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:4534-4539.
18. Ball S, Ghosh RK, Wongsasengsak S, et al. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1714-1727
19. Kondapalli L, Bottinor W, Lenneman C. By releasing the brakes with immunotherapy, are we accelerating atherosclerosis? *Circulation* 2020;142:2312-2315.
20. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol* 2019;74:3099-3108.
21. Fradley MG, Damrongwatanasuk R, Chandrasekhar S, et al. Cardiovascular toxicity and mortality associated with adoptive cell therapy and tumor-infiltrating lymphocytes for advanced stage melanoma. *J Immunother* 2021;44:86-89.
22. Tonorezos ES, Stillwell EE, Calloway JJ, Glew T, Wessler JD, Rebolledo BJ, et al. Arrhythmias in the setting of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1212-1216.
23. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2355-2362
24. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;39:2047-2062.
25. Lancellotti P, Marechal P, Donis N, et al. Inflammation, cardiovascular disease, and cancer: a common link with far-reaching implications. *Eur Heart J*. 2019;40:3910-3912.
26. Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, et al. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur Heart J*. 2020;41:2183-2193. doi: 10.1093/eurheartj/ehz851.
27. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, et al. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4:465-73. doi: 10.1038/sj.neo.7900263.
28. Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology-Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10:947-959. doi: 10.1093/ehjacc/zuab056.
29. Di Lisi D, Madonna R, Zito C, et al. Anticancer therapy-induced vascular toxicity: VEGF inhibition and beyond. *Int J Cardiol*. 2017;227:11-17. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.174.
30. Anand AJ. Fluorouracil cardiotoxicity. *Ann Pharmacother* 1994;28:374-378.
31. Basaki Y, Chikahisa L, Aoyagi K, et al. gamma-Hydroxybutyric acid and 5-fluorouracil, metabolites of UFT, inhibit the angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis*. 2001;4:163-73. doi: 10.1023/a:1014059528046.
32. Mazarakis A, Goudevenos J, Kounis NG. Coronary vasospasm induced by cytostatic drugs: Kounis syndrome seems to be the most likely culprit. *Hellenic J Cardiol*. 2013;54:482-5.
33. Reeves DJ, Rao VU. Update on cancer therapy-induced atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol*. 2022;37:372-379. doi: 10.1097/HCO.0000000000000969.
34. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:1788-95. doi: 10.1038/sj.bjc.6603813.
35. Wolf MB, Baynes JW. The anti-cancer drug, doxorubicin, causes oxidant stress-induced endothelial dysfunction. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1760:267-71. doi: 10.1016/j.bbagen.2005.10.012.

36. Bringhen S, Milan A, Ferri C, et al. European Hematology Association, the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy - Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA). *Haematologica*. 2018;103:1422-1432. doi: 10.3324/haematol.2018.191288.
37. Caocci G, Mulas O, Abruzzese E, et al. Arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with ponatinib in the real-life practice are predicted by the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) chart. *Hematol Oncol*. 2019;37:296-302. doi: 10.1002/hon.2606.
38. Novo G, Di Lisi D, Bronte E, et al. Cardiovascular Toxicity in Cancer Patients Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors: A Real-World Single-Center Experience. *Oncology*. 2020;98:445-451. doi: 10.1159/000505486.
39. Franco C, Britto K, Wong E, et al. Discoidin domain receptor 1 on bone marrow-derived cells promotes macrophage accumulation during atherogenesis. *Circ Res*. 2009;105:1141-8. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.207357.
40. Haguet H, Douxfils J, Chatelain C, et al. BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors: Which Mechanism(s) May Explain the Risk of Thrombosis? *TH Open*. 2018;2:e68-e88. doi: 10.1055/s-0038-1624566.
41. Inno A, Tarantini L, Parrini I, et al. Cardiovascular Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: More Than Just Myocarditis. *Curr Oncol Rep*. 2023;25:743-751. doi: 10.1007/s11912-023-01411-7.
42. D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J*. 2021;42:1621-1631. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa884.
43. Gotsman I, Grabie N, Dacosta R, et al. Proatherogenic immune responses are regulated by the PD-1/PD-L pathway in mice. *J Clin Invest*. 2007;117:2974-82. doi: 10.1172/JCI31344.
44. Suero-Abreu GA, Zanni MV, Neilan TG. Atherosclerosis With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Evidence, Diagnosis, and Management: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2022;4:598-615. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.011.
45. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:656-65. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.064.
46. Stewart FA, Heeneman S, Te Poele J, et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE<sup>-/-</sup> mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *Am J Pathol*. 2006;168:649-58. doi: 10.2353/ajpath.2006.050409.
47. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. 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, and 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 26:1013-32. doi: 10.1016/j.echo.2013.07.005.
48. Novo G, Santoro C, Manno G, et al. Usefulness of Stress Echocardiography in the Management of Patients Treated with Anticancer Drugs. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:107- 116.
49. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 12;44:3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
50. Ameri P, Bertero E, Lombardi M, et al. Ischaemic heart disease in patients with cancer. *Eur Heart J*. 2024;45:1209-1223. doi: 10.1093/eurheartj/ehae047.
51. Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio- Oncology-Part 1:

acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2021;10:947-959. doi: 10.1093/ehjacc/zuab056.

52. Garatti A, D'Ovidio M, Saitto G, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with concomitant solid tumours: early and long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;58:528-536. doi: 10.1093/ejcts/ezaa114.
53. Navarese EP, Lansky AJ, Farkouh ME, et al. Effects of Elective Coronary Revascularization vs Medical Therapy Alone on Noncardiac Mortality: A Meta- Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16:1144-1156. doi: 10.1016/j.jcin.2023.02.030.
54. Alomar M, Fradley MG. Electrophysiology translational considerations in cardio-oncology: QT and beyond. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020;13:390-401. doi: 10.1007/s12265-019-09924-y
55. Vinter N, Christesen AMS, Fenger-Grøn M, et al. Atrial fibrillation and risk of cancer: a Danish population-based cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009543
56. O'Neal WT, Lakoski SG, Qureshi W, et al. Relation between cancer and atrial fibrillation (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol.* 2015;115:1090-1094.
57. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:945-953.
58. Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibrutinib-associated atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4:1491-1500.
59. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10:e005443
60. Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation.* 2017;136:2085-2087.
61. Van Leeuwen RWF, Jansman FGA, van den Bemt PMLA, et al. Drug-drug interactions in patients treated for cancer: a prospective study on clinical interventions. *Ann Oncol.* 2015;26:992-997
62. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2001;19:3852-3860. doi: 10.1200/JCO.2001.19.18.3852
63. Ballou LM, Lin RZ, Cohen IS. Control of cardiac repolarization by phosphoinositide 3-kinase signaling to ion channels. *Circ Res.* 2015;116:127-137. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303975
64. Arbus SG, Strauss H, Rowinsky E, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1993:117-130.
65. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, Townsend RR. Hypertension in cancer patients and survivors: Epidemiology, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol CardioOnc.* 2019;1:238-251.
66. Wu S, Zhu W, Thompson P, et al. Incidence of hypertension and its relationship with the use of anti-vascular endothelial growth factor therapy in solid tumors. *Int J Cardiol.* 2019;281:133-139. doi:10.1016/j.ijcard.2018.10.070.
67. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2023 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Hypertension.* 2023;80 doi:10.1161/HYP.000000000000202.
68. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM et al. European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on arterial hypertension 2024. *Eur Heart J.* 2024 Oct 7;45(38):3912-4018
69. Adams V, La Gerche A, Börjesson M, et al. Cardiovascular exercise training in cancer patients: A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Association of Preventive Cardiology of the ESC, and the ESC Council of Cardio-Oncology. Submitted to *Eur Heart J*, under review as of 2024 (manuscript EURHEARTJ-D-24-02888).
70. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and

treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43:3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.

71. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1801913. doi:10.1183/13993003.01913-2018.
72. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1801904. doi:10.1183/13993003.01904-2018.
73. Montani D, Seferian A, Savale L, et al. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *Eur Respir Rev.* 2013;22:244-250. doi:10.1183/09059180.00004213.
74. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2021;58:2003317. doi:10.1183/13993003.03317-2020.
75. Damiani D, Tiribelli M, Fanin R. Prognostic factors and treatment of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: focus on JAK inhibitors. *Eur J Haematol.* 2023;111:3-12. doi:10.1111/ejh.13896.
76. Andersen CU, Nielsen-Kudsk JE, Hilberg O, et al. Pulmonary hypertension and myeloproliferative disorders. *Eur Clin Respir J.* 2022;3:29837. doi:10.3402/ecrj.v3.29837.
77. Shah NR, Roger VL, Benjamin EJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and myeloproliferative disorders: A case for early diagnosis and treatment. *Eur J Respir Med.* 2012;120:475-478. doi:10.1097/JAC.0000000000000693.
78. Cogswell R, Pritzker M, Selby VN, et al. Implantable pulmonary artery pressure monitors in clinical practice: moving beyond heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2023;42:150-158. doi:10.1016/j.healun.2023.05.003.
79. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373:2522-2533. doi:10.1056/NEJMoa1503184.
80. Shapiro S, Douglass W, Bartolome S, et al. Right heart catheterization-derived prognostic models in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2023;163:781-791. doi:10.1016/j.chest.2022.12.011.
81. Campos MA, Geraci MW, Kvam KA, et al. Sildenafil therapy in pulmonary hypertension. *Circulation.* 2020;141:68-73. doi:10.1161/CIR.0000000000000662.
82. Ning MS et al. Incidence and Predictors of Pericardial Effusion After Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer», *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017;99:70-79 doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.022.
83. Marinko T. Pericardial disease after breast cancer radiotherapy, *Radiol. Oncol.* 2018;53:1-5. doi: 10.2478/raon-2018-0035.
84. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2015;36:2921-2964. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
85. Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) Association and the ESC council of Cardio-Oncology – Part I: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2021;10:947-959. doi:10.1093/ehjacc/zuab046.
86. El Haddad D, et al. Outcomes of Cancer Patients Undergoing Percutaneous Pericardiocentesis for Pericardial Effusion», *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66:1119-1128 doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1332.
87. Maisch B, Ristic A, Pankuweit S. Evaluation and management of pericardial effusion in patients with neoplastic disease», *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010;53:157-163, 2010, doi: 10.1016/j.pcad.2010.06.003.

88. Besnard A, et al. Current Management of Symptomatic Pericardial Effusions in Cancer Patients, *JACC CardioOncology*. 2019;1:137-140. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.001.
89. Kim SR, Kim EK, Cho J, et al. Effect of anti-inflammatory drugs on clinical outcomes in patients with malignant pericardial effusion. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1551-1561. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.057.
90. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018;19 doi:10.1016/S1470-2045(18)30567-7.
91. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor- related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021;9:e002435.
92. Delombaerde D, Vervloet D, Franssen C, Croes L, Gremontprez F, Prenen H, et al. Clinical implications of isolated troponinemia following immune checkpoint inhibitor therapy. *ESMO Open* 2021;6:100216.
93. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen J V, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755-1764.
94. Power JR, Alexandre J, Choudhary A, Ozbay B, Hayek S, Asnani A, et al. Electrocardiographic manifestations of immune checkpoint inhibitor myocarditis. *Circulation* 2021;144:1521-1523.
95. Tocchetti CG, Galdiero MR, Varricchi G. Cardiac Toxicity in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: It Is Now Time for Cardio-Immuno-Oncology. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1765-1767. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.038.
96. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Circulation* 2020;141 2031-2034.
97. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158-3176.
98. Boughdad S, Latifyan S, Fenwick C, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT to detect immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J Immunother Cancer* 2021;9:e003594.
99. Finke D, Heckmann MB, Herpel E, et al. Early detection of checkpoint inhibitor-associated myocarditis using 68Ga-FAPI PET/CT. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:614997.
100. Chen Y, Jia Y, Liu Q, et al. Myocarditis related to immune checkpoint inhibitors treatment: two case reports and literature review. *Ann Palliat Med* 2021;10:8512-8517.
101. Palaskas NL, Segura A, Lelenwa L, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: elucidating the spectrum of disease through endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1725-1735.
102. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation* 2019;140:80-91.
103. Tocchetti CG, Galdiero MR, Varricchi G. Cardiac Toxicity in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: It Is Now Time for Cardio-Immuno-Oncology. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1765-1767. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.038.
104. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. *Eur Heart J* 2020;41:655-720.
105. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;42:3427- 3520.
106. Iliescu C, Balanescu DV, Donisan T, et al. Safety of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization in cancer patients with acute coronary syndrome and chronic thrombocytopenia. *Am J Cardiol* 2018;122:1465-1470.

107. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007405.
108. Thuny F, Alexandre J, Salem JE, et al. Management of immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis: the French Working Group's Plea for a pragmatic approach. *JACC CardioOncology* 2021;3:157-161.
109. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, doubleblind, placebo- controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-3140.
110. Cautela J, Zeriuoh S, Gaubert M, et al. Intensified immunosuppressive therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. *J Immunother Cancer* 2020;8:e001887.
111. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000261.
112. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: The European stroke organization (ESO) the task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European society of cardiology (ESC) and of the European society for vascular surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.
113. Zito C, Manganaro R, Carerj S, et al. Peripheral Artery Disease and Stroke. *J Cardiovasc Echogr.* 2020;30:S17-S25. doi: 10.4103/jcecho.jcecho\_4\_19.
114. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50:e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.





# 10. Prevenzione e terapia del TE nel paziente oncologico (TVP-EP, FA) Le complicanze emorragiche

Nicola Maurea, Ilaria Giacobbe, Andrea Paccone, Vincenzo Quagliariello

## 10.1. Prevenzione e terapia del TEV

### 10.1.1 Introduzione

Il TEV rappresenta la seconda causa di morte nel paziente oncologico dopo il cancro stesso, essendo responsabile del 9% delle morti in oncologia. Il TEV è spesso misconosciuto, principalmente per una scarsa attenzione al problema da parte dei curanti<sup>1</sup>, tanto da suggerire l'affermazione che “il TEV riceve meno attenzione di nausea, vomito, febbre ed infezioni”<sup>2</sup>.

L'incidenza di TEV è più alta nei primi tre mesi dalla diagnosi di neoplasia in oltre il 50% dei pazienti, per poi diminuire nel corso dei mesi successivi e degli anni. L'incidenza è più alta nei tumori di pancreas, cervello, ovaio, stomaco e polmone, ma, comunque, presente in tutte le altre tipologie di neoplasia, solida ed ematologica. In termini di prevalenza, è più frequente rinvenire una TVP nel cancro della prostata o della mammella, neoplasie più frequenti; a seguire, polmone, colon, ovaio e gli altri tumori.

Negli anni recenti, abbiamo assistito ad un incremento dell'incidenza di TEV associata a cancro. Il dato può essere giustificato da una maggiore consapevolezza della problematica, ma anche dal fatto che sempre più farmaci oncologici possano oggi indurre TEV come evento vascolare avverso. Nella Tabella 1 sono elencati alcuni dei farmaci oncologici associati a TEV e nella Tabella 2 sono riassunte le incidenze cumulative di TEV per alcune classi di farmaci, a 6 mesi e a 12 mesi dalla diagnosi di neoplasia.

**Tabella 1.** Chemioterapici associati a sviluppo di TEV

Classe	Molecola
Inibitori dell'angiogenesi	Lenalidomide Talidomide Pomalidomide
Inibitori dell'istone deacetilasi	Vorinostat
Agenti alchilanti	Cisplatino
Inibitori delle tirosinchinasi	Dabrafenib Sunitinib Pazopanib Axitinib Nilotinib Erlotinib Ponatinib Ziv-aflibercept Cabozantinib Trametinib
Anticorpi monoclonali anti-VEGF	Bevacizumab
Inibitori di mTOR	Everolimus

**Tabella 2.** Incidenza cumulativa di TEV associata a vari tipi di trattamento oncologico

Terapia oncologica	Incidenza cumulativa di TEV	
	6 mesi dalla diagnosi	12 mesi dalla diagnosi
Nessun trattamento (n=72,960)	1.05 %	1.37%
Terapia ormonale (n=34,058)	0.92%	1.49%
Chemioterapia (n=111,301)	3.50%	4.69%
Immunoterapia (n=1,775)	4.08%	5.86%
Inibitori delle protein-chinasi (n=3,088)	5.69%	7.57%
Terapia anti-angiogenica (n=4,937)	5.93%	7.88%
Terapia anti-VEGF (n=3,375)	6.13%	8.20%

La TEV incide in maniera importante sull'aspettativa di vita. Ad esempio, la sopravvivenza globale in pazienti trattati con ICI che vanno incontro alla complicanza è ridotta drammaticamente già dopo 6 mesi rispetto ai pazienti trattati con gli stessi farmaci e per la stessa neoplasia che però non subiscono TEV<sup>7</sup>.

## 10.1.2. Trattamento del TEV

In quest'ambito la sfida principale deriva dal fatto che il paziente oncologico ha una percentuale di recidiva a 12 mesi del 20.7% rispetto al paziente non oncologico, nel quale essa è pari al 6.8%. Al contempo, il rischio di sanguinamento è tre volte maggiore, il 12.4% contro il 4.9%, rispetto al paziente non oncologico<sup>8</sup>.

L'utilizzo nel paziente oncologico degli AVK per contrastare il TEV è reso difficoltoso dall'esistenza di alcune problematiche:

- l'ottenimento di un range ottimale dell'INR è particolarmente difficile nei pazienti con neoplasie in terapia oncologica;
- la probabilità di garantire un TTR ottimale è bassa a causa di nausea, vomito, disfunzione epatica e solo il 12% dei pazienti con cancro attivo raggiunge un TTR >60% durante il follow-up;
- esistono numerose interazioni farmacologiche;
- risulta difficile la gestione del peri-operatorio: l'interruzione dell'AVK richiede un ponte eparinico con aumento del rischio di emorragie<sup>10</sup>.

Dal 2003, anno in cui furono pubblicati il Clot trial e diversi altri studi sull'argomento, l'LMWH viene considerata il gold standard del trattamento del TEV<sup>9</sup>: alla somministrazione di LMWH si associa una significativa riduzione del rischio di recidiva di TEV, senza aumento di sanguinamento maggiore rispetto agli AVK.

In realtà, anche l'uso dell'eparina si accompagna ad alcune difficoltà, tra le quali, in primo luogo, la scarsa aderenza alla terapia. In uno studio europeo multicentrico prospettico che ha coinvolto 372 pazienti con cancro e TEV che ricevevano LMWH per un massimo di 180 giorni, è risultato che il 21% dei pazienti interrompeva il trattamento a 90 giorni. In un altro studio multicentrico canadese sono stati osservati 868 pazienti con cancro associato a TEV, dei quali solo il 43% ha assunto LMWH per un tempo superiore ai 3 mesi<sup>11,12</sup>.

Il panorama terapeutico è mutato a seguito dei trial regolativi per l'uso dei DOAC nella TEV associata con il cancro. I trial più importanti sono stati: l'HOKUSAI per l'edoxaban, il SELECT per il rivaroxaban ed il CARAVAGGIO per l'apixaban. I risultati di una recente meta-analisi su questi studi ci mostrano come i DOAC riducano significativamente, rispetto all'LMWH, il rischio di recidiva di TEV, con un aumento non significativo dei sanguinamenti maggiori. Purtroppo, lo stesso studio ha osservato come i DOAC aumentino significativamente il rischio di sanguinamenti non maggiori, clinicamente non rilevanti<sup>13</sup>.

La gran parte delle LLGG delle società scientifiche cardiologiche ed oncologiche internazionali assegna ad entrambi, sia DOAC che LMWH, un'indicazione di classe IA. Le LLGG ESMO (Tabella 3) precisano che nella fase acuta, cioè nei primi 5-10 giorni, è possibile somministrare LMWH, UFH, fondaparinux, apixaban, rivaroxaban, tutti con indicazione IA; nella fase long term di 3-6 mesi, sempre con indicazioni di classe IA, è possibile utilizzare LMWH, apixaban, edoxaban e rivaroxaban, mentre non è indicato somministrare fondaparinux e UFH. Nella fase extended, cioè >6 mesi, è possibile utilizzare LMWH, apixaban, edoxaban, rivaroxaban, AVK, ma, in questo caso, per la carenza di studi e di evidenze scientifiche l'indicazione decade alla classe IIIB<sup>14</sup>.

**Tabella 3.** Raccomandazioni dalle LLGG recenti riguardo l'uso degli anticoagulanti nei pazienti oncologici.

La Tabella riassume le raccomandazioni delle principali società scientifiche internazionali riguardo al trattamento acuto, trattamento esteso e indicazioni sulla durata del trattamento anticoagulante in base ai vari tipi di tumori e a condizioni specifiche.

2019 ESC (EP)	2021 ASH	2022 ITAC	2022 ESC/EHA/ESTRO/IC-OS	2023 ESMO	2023 ASCO
LMWH. Considerare edoxaban o rivaroxaban in pazienti senza cancro GI	apixaban o rivaroxaban o LMWH. I DOAC devono essere usati con cautela nei pazienti con tumori GI	Suggerire LMWH, rivaroxaban, apixaban o edoxaban sono opzioni di trattamento iniziali nei pazienti senza alto rischio di sanguinamento GI o GU	Apixaban, edoxaban o rivaroxaban per pazienti senza controindicazioni (ad es. alto rischio di sanguinamento GI o GU). LMWH raccomandata in pazienti con conta piastrinica >50.000/ $\mu$ L	LMWH, UFH, fondaparinux, apixaban o rivaroxaban raccomandati. LMWH preferita in tumori GI o GU	Suggerire LMWH, UFH, fondaparinux, rivaroxaban o apixaban. Attenzione con i DOACs nelle neoplasie GI e GU
	DOAC o LMWH per > 6 mesi	AC consigliata per > 6 mesi	La durata minima dell'AC è di 6 mesi; AC estesa è suggerita in presenza di neoplasia attiva, malattia metastatica o chemioterapia	Include LMWH, apixaban, edoxaban o rivaroxaban.	LMWH, edoxaban, rivaroxaban o apixaban per almeno 6 mesi sono preferiti rispetto ai VKAs
AC estesa (oltre i primi 6 mesi) deve essere considerata per un periodo indefinito fino alla cura del cancro. Ulteriori indicazioni di durata non specificate	Long-term AC per profilassi secondaria (>6 mesi) suggerita solo per beneficio individuale basato su rischio/beneficio	>6 mesi, decisione su interruzione o continuazione basata su rapporto beneficio/rischio individuale, tollerabilità, preferenza del paziente e attività tumorale		Considerare estensione AC oltre 6 mesi nei pazienti che ricevono trattamento attivo per il cancro e se il rischio di ricorrenza supera il rischio di sanguinamento	I VKAs possono essere usati se LMWH o inibitori diretti del fattore Xa non sono accessibili

**ESC:** Società Europea di Cardiologia; **ASH:** Società Americana di Ematologia; **ITAC:** Iniziativa Internazionale per la Trombosi e il Cancro; **EHA:** Associazione Europea di Ematologia; **ESTRO:** Società Europea per la Radioterapia e Oncologia; **IC-OS:** Società Internazionale per l'Oncologia Clinica; **ESMO:** Società Europea di Oncologia Medica; **ASCO:** Società Americana di Oncologia Clinica. **AC:** anticoagulazione; **GI:** gastrointestinale; **GU:** urogenitale

Le LLGG affrontano anche la problematica dei tumori gastro-intestinali e genito-urinari non resecati che sono ad alto rischio di sanguinamento e per i quali l'LMWH è maggiormente consigliata rispetto ai DOAC. È necessario, inoltre, soffermarsi sulla fase extended, poiché l'indicazione di classe IIIB è sicuramente poco corrispondente alle necessità reali dei pazienti. Infatti, il rischio cumulativo di recidiva di TEV dopo la sospensione dell'anticoagulante nel cancro attivo è a 5 anni<sup>15</sup>. In effetti, tutte le LLGG (Tabella 3) consigliano una durata minima di trattamento di 6 mesi e la prosecuzione dell'anticoagulazione in extended nel caso in cui il cancro sia ancora attivo o in fase metastatica o quando il paziente permanga sotto CHT.

Nel secondo aggiornamento delle LLGG CHEST<sup>16</sup>, è stato suggerito di utilizzare nella fase extended una dose ridotta di apixaban e rivaroxaban rispetto alla dose piena, ad esempio apixaban 2.5 mg due volte al giorno e rivaroxaban 10 mg una volta al giorno. Lo studio EVE, recentemente pubblicato, ha voluto comparare la sicurezza di una dose ridotta di apixaban (2.5 mg x 2) rispetto alla dose piena (5 mg x 2) con endpoint primario composito di incidenza di sanguinamento maggiore più sanguinamenti non maggiori, ma clinicamente significativi. Le conclusioni del trial sono state che l'apixaban a 2.5 mg due volte al giorno rispetto a 5 mg due volte al giorno non produce una riduzione del rischio di sanguinamento. Per quanto concerne, invece, l'outcome di incidenza del TEV e della trombosi arteriosa, il medesimo studio non ha rilevato differenza nella comparsa delle due complicanze tra il dosaggio ridotto e quello pieno<sup>17</sup>. Dunque, l'LMWH è consigliata nel cancro non resecato del tratto gastro intestinale superiore ed uro-genitale in caso di alto rischio di sanguinamento e in caso di concomitanza di terapia oncologica o di supporto con farmaci forti inibitori/induttori del citocromo CYP3A4 e della glicoproteina-P; in tutti gli altri pazienti è possibile utilizzare i DOAC<sup>14</sup>. Oltre i 6 mesi di trattamento, va considerata un'anticoagulazione extended se il cancro è ancora attivo, non resecabile o metastatico avanzato.

Nella Figura 1 è meglio esemplificata tale gestione. In presenza di una diagnosi di TEV nel paziente con cancro la prima cosa da precisare è se il paziente è ad alto rischio di sanguinamento, sulla base delle seguenti condizioni:

- comorbidità gastro-intestinale, precedenti sanguinamenti gastro-intestinali, trattamento associato a tossicità gastro-intestinale;
- trombocitopenia (<50.000 PLT/ $\mu$ l);
- disfunzione renale con filtrazione glomerulare pari a 30-50 ml/min calcolata con la formula di Cockcroft-Gault;
- storia di sanguinamenti trattati o recenti;
- lesioni intracraniche;
- uso di agenti anti piastrinici.

La Tabella 4 elenca i numerosi farmaci oncologici associati a tossicità gastro-intestinale, che possono indurre mucosite, stomatite, colite, diarrea, fino ad arrivare al sanguinamento gastro-intestinale e alla perforazione. Tali patologie, seppure benigne, pongono il paziente a rischio di sanguinamento maggiore.

Pertanto, riferendoci all'algoritmo in Figura 1, se un paziente è ad alto rischio di sanguinamento è conveniente optare per l'LMWH. Va quindi valutato se ci troviamo di fronte ad un cancro del tratto gastro-intestinale o uro-genitale, non resecato, nel qual caso conviene optare per LMWH.

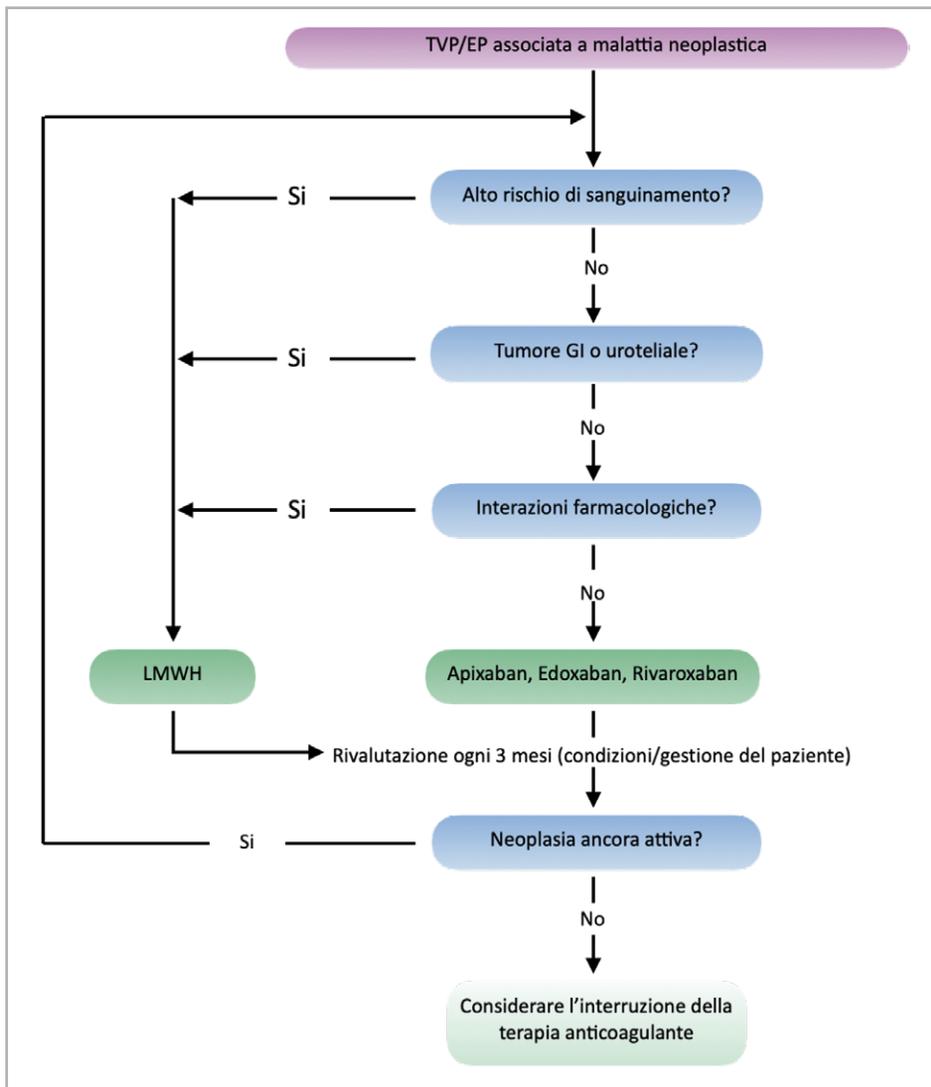


Figura 1. Flow-chart relativa al trattamento di TEV/EP secondo il Canadian Expert Consensus del 2018.<sup>18</sup>

Tabella 4. Tossicità gastro-intestinale dei chemioterapici

Farmaci	Agenti	Tipi di tossicità
Agente alchilante (alte dosi)	Ciclofosfamide, bendamustine, busulfan, ifosfamide, melphalan	Stomatiti
Antimetaboliti	5-Fluorouracile, citarabina, floxuridina, methotrexate	Diarrea, stomatiti
Antimicotici	Vinblastine, vincristine	Stomatiti, costipazione
ICI	Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atelimumab, durvalumab, avelumab	Colitis, diarrea
Inibitori EGFR	Cetuximab erlotinib, afatinib, gefitinib	Diarrea Diarrea, sanguinamento o perforazione GI
Agenti immunomodulatori	interleuchina 2	Stomatiti, coliti
Inibitori di MEK	Trametinib	Diarrea
Nitrosourea	carmustina, lomustina	Diarrea
Inibitori di PI3K	Idelalisib	Colitis
Inibitori di topoisomerasi	etoposide Irinotecan	Stomatiti Diarrea, stomatiti
Inibitori di VEGF o VEGFR	axitinib, bevacizumab	Sanguinamento e perforazione GI

PI3K: fosfatidilinositolo-4,5-bisfosfato 3-chinasi.

Un'altra fase critica della terapia anticoagulante concerne la possibile interferenza farmaco-farmaco, cioè l'interazione farmacocinetica tra gli anticoagulanti e le terapie oncologiche. Nella Tabella 3 si evince come l'LMWH non presenti interazioni né con il citocromo CYP3A4 né con la glicoproteina-P, mentre gli AVK dimostrano un'elevata interazione con il citocromo CYP3A4 e una minore o nessuna interazione con la glicoproteina-P. Anche i DOAC hanno, in grado più o meno rilevante, interazioni con CYP3A4 e glicoproteina-P, ad eccezione del dabigatran, il quale, però, non viene utilizzato in ambito oncologico per il trattamento del TEV a causa della mancanza di studi dedicati a tale setting.

**Tabella 5.** Interazioni degli anticoagulanti a livello dei citocromi e della glicoproteina-P.

Anticoagulante	CYP3A4 (metabolico)	P-gp (trasportatore)	Altri enzimi CYP (2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2)
LMWH	No	No	No
VKA	Maggiore	No/minore	Tutti (maggiore: CYP2C9)
Apixaban	Maggiore	Maggiore	Minore: 1A2, 2C8, 1C9, 2C19
Edoxaban	Minore	Maggiore	No
Rivaroxaban	Maggiore	Maggiore	No
Dabigatran	No	Moderato	No

Nella Tabella 6 sono elencati i farmaci oncologici che interagiscono con il citocromo CYP3A4; nella Tabella 7 quelli che interagiscono con la glicoproteina-P.

**Tabella 6.** Farmaci in grado di indurre o inibire la funzione del citocromo CYP3A4<sup>20</sup>

Molecola	Azione sul citocromo CYP3A4	
	Induzione	Inibizione
Abiraterone, acetaminofene, aprepitant, bexarotene, bortezomib, brentuximab, busulfan, ciclofosfamide, ciclosporina, clonazepam, crizotinib, dasatinib, desametasone, docetaxel, doxorubicina, enzalutamide, erlotinib, etoposide, everolimus, fentanil, fosaprepitant, flutamibe, fulvestrant, gefitinib, ifosfamide, imatinib, irinotecan, lapatinib, letrozolo, metadone, nilotinib, ondansetron, ossicodone, paclitaxel, palonosetron, prednisone, sirolimus, sorafenib, sunitinib, tacrolimus, tamoxifene, temsirolimus, vandetanib, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vinorelbina	Aprepitant, bexarotene, desametasone, fosaprepitant, paclitaxel, prednisone, vemurafenib	Abiraterone, acetaminofene, anastrozole, aprepitant, bicalutamide, bortezomib, ciclofosfamide, ciclosporina, crizotinib, dasatinib, docetaxel, doxorubicina, etoposide, fentanil, fosaprepitant, idarubicina, ifosfamide, imatinib, lapatinib, lomustine, metadone, nilotinib, sirolimus, tacrolimus, tamoxifene, temsirolimus, vinblastina, vincristina, vinorelbina

Nella valutazione delle interazioni farmacocinetiche, vanno, inoltre, considerate le interferenze tra i DOAC (aumento o riduzione dei livelli plasmatici) ed alcuni farmaci oncologici (Tabella 8).

Riguardo al quesito se esista tra i DOAC un farmaco da preferire, possiamo ricondurci alle conclusioni di una recente metanalisi in base alle quali tutti i DOAC dimostrano la stessa efficacia nel setting del cancro, ma con diversi profili di safety. Sulla base dei dati del SELECT (rivaroxaban) e dell'HOKUSAI (edoxaban), i pazienti con cancro gastro-intestinale hanno un aumento significativo dell'incidenza di sanguinamento maggiore rispetto ai pazienti trattati con dalteparina, mentre nei pazienti trattati con

**Tabella 7.** Farmaci in grado di indurre o inibire la P-glicoproteina<sup>20</sup>

Molecola	Azione sulla P-Glicoproteina	
	Induzione	Inibizione
Bendamustina, ciclosporina, crizotinib, daunorubicina, desametasone, docetaxel, doxorubicina, etoposide, everolimus, idarubicina, imatinib, irinotecan, lapatinib, lenalidomide, methotrexate, mitomicina C, nilotinib, ondansetrone, paclitaxel, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus, vemurafenib, vinblastina, vincristina	Desametasone, doxorubicina, vinblastina	Abiraterone, ciclosporina, crizotinib, desametasone, enzalutamide, imatinib, lapatinib, nilotinib, sunitinib, tacrolimus, tamoxifene, vandetanib

l'apixaban nel CARAVAGGIO non si è verificato questo aumento, nelle stesse tipologie di tumore<sup>22</sup>. Pertanto, l'apixaban potrebbe conferire il beneficio antitrombotico senza un aumento di rischio di sanguinamento, distinguendosi dalle altre strategie anticoagulanti in pazienti con cancro attivo e TEV<sup>23</sup>.

In sintesi, in quali tumori e condizioni cliniche dobbiamo utilizzare i DOAC e in quali l'eparina?

**Tabella 8.** Interazione farmacocinetica tra i DOAC e le principali classi di farmaci antineoplastici

Classe e nome dei farmaci	Interazione		
	Edoxaban	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Agenti antimitotici</b> Vinblastina	↓	↓	↓
<b>Agenti antibiotici</b> Azitromicina Claritromicina Eritromicina	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑
<b>Agenti antimicotici</b> Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Voriconazolo	↑ ↑ — —	↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑
<b>Antracicline</b> Doxorubicina	↓	↓	↓
<b>Agenti ormonali</b> Tamoxifene	↑	↑	↑
<b>Agenti Immunomodulanti</b> Ciclosporina Desametasone Tacrolimus	↑ ↓ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↓ ↑
<b>Inibitori delle proteasi</b> Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir	↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑
<b>Inibitori tirosinchinasici</b> Imatinib Lapatinib Nilotinib Sunitinib	— ↑ ↑ ↑	↓ ↑ ↑ ↑	↓ ↑ ↑ ↑

↑: incremento della concentrazione plasmatica del fattore Xa mediante inibizione della P-glicoproteina o del citocromo CYP3A4; ↓: decremento della concentrazione plasmatica del fattore Xa mediante induzione della P-glicoproteina<sup>21</sup>

In caso di instabilità clinica e in situazioni di alto rischio di sanguinamento è da preferire l'LMWH; in una situazione di stabilità clinica e basso rischio di sanguinamento, ad eccezione dei pazienti con diagnosi di tumore del tratto superiore gastro-intestinale e genito-urinario, è da preferire l'utilizzo dei DOAC. È, altresì, importante considerare che le opzioni suddette non sono permanenti, in quanto vanno valutati il trattamento in corso, il tipo e la fase clinica della neoplasia, la condizione clinica generale del paziente: in caso di instabilità clinica, CHT con vomito e trombocitopenia, si vira dai DOAC al LMWH; in caso di stabilità clinica e basso rischio di complicazioni, si passa dai LMWH ai DOAC.

Nel caso di progressione o recidiva della trombosi durante il trattamento per TEV, se il paziente è in terapia con DOAC è ragionevole passare a un trattamento con LMWH, ad esempio enoxaparina 1 mg/kg ogni 12 ore. Nei pazienti con trombosi in corso di trattamento con LMWH, un'opzione sarebbe quella di aumentare la dose dell'eparina del 20%. È, inoltre, ragionevole considerare la possibilità di non-compliance e, quindi, modificare il regime di trattamento con un DOAC<sup>24</sup>.

### 10.1.3. Popolazioni speciali

Varie strategie particolari vanno considerate in talune speciali sotto-popolazioni di pazienti oncologici<sup>14</sup>.

- Nei pazienti con insufficienza renale, in caso di clearance di 30-60 ml/min, si possono utilizzare inibitori del fattore Xa o LMWH; in caso, invece, di clearance <30 ml/min possiamo ricorrere ad UFH seguita da AVK o LMWH.
- Negli individui obesi con peso corporeo >120 kg o con BMI >40 kg/m<sup>2</sup>, è da preferire l'LMWH.
- Negli oncopatici con persistente trombocitopenia severa (<50.000 PLT/μl):
  - in caso di alto rischio di progressione del trombo, si utilizza la dose piena di anticoagulante con trasfusione di PLT per mantenerne la conta > 40-50.000, ovvero si applicano i filtri cavali associati a una dose bassa o intermedia di LMWH;
  - in caso di basso rischio di progressione di trombosi, si utilizza la dose intermedia o profilattica di LMWH. Se la conta piastrinica è < 25.000 PLT/μl, si interrompe l'anticoagulazione.

Per quanto riguarda la trombocitopenia severa/persistente, nelle LLGG ESC viene consigliato, in maniera abbastanza concisa e con un'indicazione IIB di evidenza C, che in pazienti con cancro e con una conta piastrinica di 25.000 – 50.000 PLT/μl l'anticoagulazione con mezza dose di LMWH debba essere presa in considerazione dopo una discussione multidisciplinare<sup>25</sup>.

Infine, in caso di TEV incidentale tutte le LLGG consigliano di regolarsi come nel trattamento della TEV non incidentale.

### 10.1.4. Profilassi nel paziente ambulatoriale

Per i pazienti con mieloma multiplo che ricevono CHT basata su talidomide o lenalidomide e/o desametasone dovrebbe essere effettuata una trombo-profilassi con aspirina o LMWH per pazienti a basso rischio mentre, per pazienti ad alto rischio, è consigliata unicamente l'LMWH.

Nella gestione delle altre tipologie di neoplasia, viene utilizzato il Khorana score (Tabella 9).

Nei pazienti ad alto rischio, con Khorana score  $\geq 2$ , è consigliata una trombo-profilassi con apixaban, rivaroxaban o LMWH, se non sussiste un rischio significativo di sanguinamento né un problema di interazione tra farmaci<sup>26</sup>. In verità, sulla base del Khorana score è sufficiente soffrire di un cancro al pancreas e allo stomaco, tumori notoriamente altamente trombofilici, per raggiungere un punteggio pari a 2. Le LLGG fanno riferimento ai risultati degli studi sul rivaroxaban. Questo significa che avere un cancro del pancreas o allo stomaco giustifica di per sé una profilassi primaria. Tutte le LLGG internazionali consigliano il trattamento in prevenzione primaria anche se l'indicazione è di classe IIB nelle LLGG ESC<sup>25</sup>.

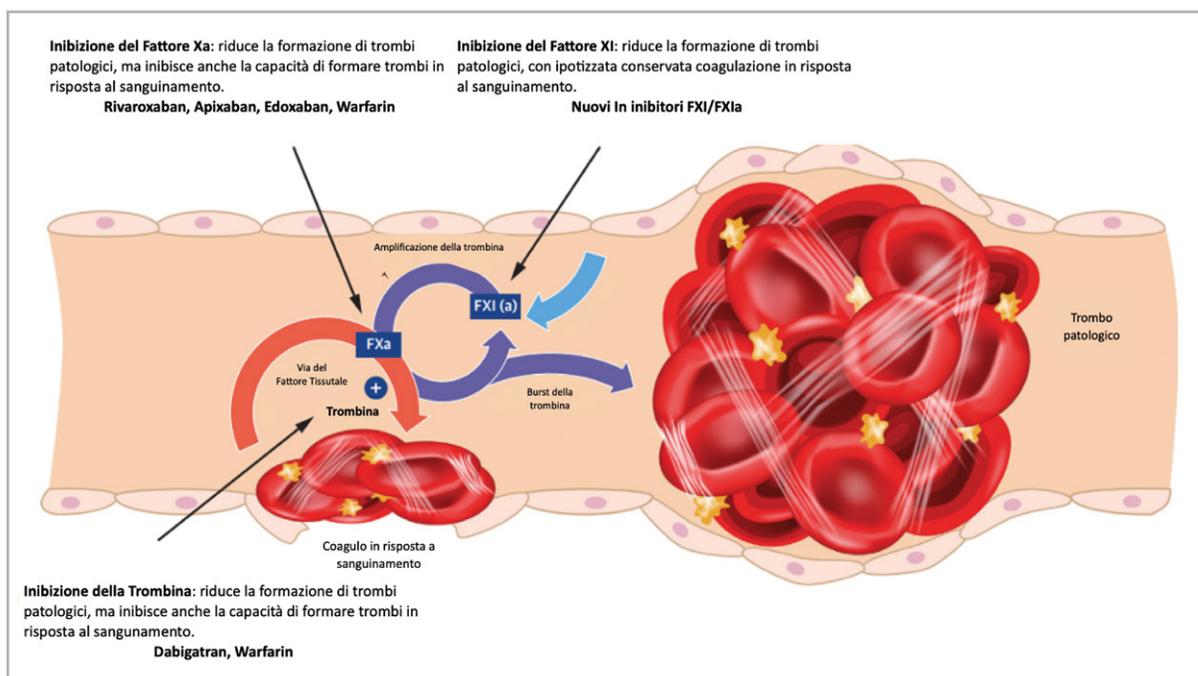
**Tabella 9.** Khorana risk score<sup>27</sup>

<b>Khorana Risk Score: calcolo del punteggio</b>		
<b>Caratteristiche del paziente</b>		
Sito del tumore	Rischio molto alto: stomaco e pancreas	2
	Rischio alto: polmone, linfoma, tumori ginecologici, vescicali e del testicolo	1
Conta piastrina prima della chemioterapia $\geq 350.000 \text{ mm}^3$		1
Valore di Hgb $< 10 \text{ mg/ml}$ o utilizzo di fattori di crescita eritrociti		1
Conta leucocitaria prima della chemioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$		1
BMI $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$		1
<b>Khorana Risc Score: interpretazione</b>		
<b>Categorie di rischio originali</b>		
Rischio	Score Totale	Rischio di TEV
Basso	0	0.3-1.5%
Intermedio	1-2	2.0-4.8%
Alto	$\geq 3$	6.7-12.9%
<b>Eleggibilità alla tromboprofilassi</b>		
Classificazione	Score Totale	
Eleggibile	$\geq 2$	

### 10.1.5. Inibitori del Fattore XI/XIa

In presenza di un rischio emorragico molto alto in un paziente oncologico, la sfida clinica è quella di poter disporre di farmaci che preservino l'attività antitrombotica senza aumentare il rischio emorragico. Il futuro, quindi, potrebbe essere rappresentato dagli inibitori del fattore XI/XIa, sui quali si sta focalizzando la ricerca scientifica. La scommessa riguarda il bilancio favorevole fra efficacia e sicurezza degli inibitori dei fattori XI/XIa e se questi siano in grado di ridurre i MACE senza un corrispondente aumento dei sanguinamenti.

Con l'occasione, ricordiamo la cascata coagulativa con i diversi meccanismi d'azione dei farmaci anticoagulanti (Figura 2).



**Figura 2.** Meccanismi della coagulazione e relativi inibitori<sup>30</sup>

Gli inibitori del fattore Xa e gli inibitori diretti della trombina riducono la formazione di trombi patologici, ma inibiscono anche la capacità di formare coaguli fisiologici, a salvaguardia del sanguinamento. Gli inibitori del fattore XI, invece, riducono la formazione di trombi patologici, ma riescono a preservare la capacità di formare il coagulo fisiologico in risposta all'emorragia<sup>30</sup>.

Si ipotizza che gli inibitori del fattore XIa producano il disaccoppiamento dell'emostasi dalla trombosi; quando il fattore XIa viene inibito, l'amplificazione della trombina è pure inibita, ed il trombo patologico prevenuto (Figura 2). È ben noto, del resto, come nelle popolazioni con deficit congenito di fattore XI, come quella israeliana, vi sia una ridotta incidenza di eventi CV e di TEV<sup>31</sup>.

L'unico inibitore che, al momento, si utilizza nel cancro è l'abelcimab, un anticorpo monoclonale in grado di legare con un'elevata affinità e selettività sia il fattore XI che il fattore XIa<sup>32</sup>.

La prima somministrazione dell'abelcimab avviene endovena, le successive per via sottocutanea, ogni mese<sup>33</sup>. È interessante osservare come non vi sia alcuna interazione importante, né con il metabolismo del CYP3A4 né con altre vie metaboliche.

L'abelcimab viene attualmente studiato nei due trial randomizzati ASTER e MAGNOLIA.

### 10.1.6. Studi ASTER e MAGNOLIA

Lo studio clinico ASTER è rivolto ai pazienti con tutte le tipologie di tumore, ad eccezione delle neoplasie basocellulari e squamose e dei tumori gastro-intestinali ed uro-genitali non resecabili. Criteri di inclusione sono stati, in particolare: diagnosi di cancro attivo, definito come localmente attivo, regionalmente invasivo o metastatico al momento della randomizzazione; terapia oncologica (RT, CHT, terapia ormonale, qualsiasi altro tipo di terapia oncologica) in atto o assunta negli ultimi sei mesi;

terapia anticoagulante prevista per almeno sei mesi. In questo studio l'abelacimab viene confrontato con l'apixaban.

Lo studio clinico MAGNOLIA ha arruolato, invece, soltanto tumori gastro-intestinali (colorettale, pancreatico, gastrico, esofageo, gastro-esofageo, epatobiliare) ed uro-genitali (renale, uretrale, prostatico o uroteliale) non resecabili, metastatici o non metastatici, localmente avanzati, senza previsione di alcuna terapia chirurgica. Anche in questa casistica doveva essere prescritta una terapia anticoagulante per almeno 6 mesi. Nel MAGNOLIA, abelacimab viene confrontato con la dalteparina, dal momento che l'LMWH rimane il gold standard in questa tipologia di neoplasia a più alto rischio di sanguinamento.

Gli endpoint di entrambi i trial clinici sono:

- la non inferiorità dell'abelacimab in termini di recidiva di TEV;
- la superiorità in termini di sanguinamento maggiore o sanguinamento non maggiore, clinicamente rilevante.

Di grande interesse sono i dati provenienti dallo studio AZALEA TIMI 71 (ANT-006), che ha confrontato l'abelacimab con il rivaroxaban nel trattamento della FA. Per quanto non si tratti di uno studio sul cancro, i suoi risultati sono assai promettenti: il trial è stato interrotto per una riduzione importante dell'incidenza dei sanguinamenti, esattamente una riduzione del 67% del sanguinamento maggiore e del sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante con il dosaggio dell'abelicamab di 150 mg, lo stesso utilizzato negli studi ASTER e MAGNOLIA.

## 10.2. FA

La FA rappresenta una sfida in cardio-oncologia, per numerose ragioni: l'assenza di trial clinici controllati e dedicati all'argomento; la mancanza, di conseguenza, di score di rischio specifici; la possibilità di interazioni cinetiche tra farmaci oncologici, anticoagulanti e farmaci CV; l'aumentato rischio di sanguinamento<sup>34</sup>. Nel mondo reale, l'incidenza di eventi TE e di sanguinamenti maggiori è 3 volte più alta nel paziente con cancro rispetto al paziente non oncologico. In dettaglio, la percentuale di eventi TE è del 3% all'anno rispetto allo 0.8% dei pazienti non oncologici e gli eventi di sanguinamento maggiore sono del 12.8% all'anno rispetto al 3%<sup>35</sup>.

### 10.2.1 Quando la terapia anticoagulante è indicata

Il primo aspetto da considerare riguarda la valutazione del rischio TE e, a tal fine, possiamo utilizzare il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc o il Khorana. Questo score, anche se, come s'è detto, è stato ideato e viene utilizzato nel TEV, ci può essere d'aiuto in relazione al rischio trombotico di una particolare tipologia di neoplasia o per individuare parametri clinici ed ematochimici utili a valutare il rischio trombotico di quel particolare paziente.

Il valore predittivo del CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc è ridotto nel paziente con cancro<sup>36</sup>. Il rischio di ictus e di TE sistemico è sottostimato per score uguale a 1, mentre è sovrastimato per score da 2 a 8. Quindi, il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, per quanto non sia stato mai validato nel paziente oncologico, è utilizzabile per questo gruppo di pazienti, anche, semplicemente, per mancanza di alternativa.

Nei pazienti con FA ed un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≤2 che non ricevono anticoagulazione

alla diagnosi di cancro, si registra un aumento di incidenza di eventi arteriosi TE nei primi 12 mesi rispetto ai pazienti non oncologici<sup>37</sup>. Nell'editoriale relativo allo studio citato, si sottolinea che gli autori supportano l'uso di anticoagulanti nei pazienti oncologici maschi con un  $CHA_2DS_2-VASc = 1$  e nelle pazienti oncologiche femmine con un  $CHA_2DS_2-VASc = 2$  che presentino FA in assenza di un alto rischio di sanguinamento<sup>38</sup>. Per quanto attiene il rischio emorragico, lo score HAS-BLED non valuta la trombocitopenia e il rischio di metastasi intra-cerebrali e dovrebbe essere utilizzato con cautela nel valutare il rischio di sanguinamento nei pazienti con cancro (Tabella 10).

**Tabella 10.** HAS-BLED score

Acronimo	Caratteristica clinica	Punteggio
<b>H</b>	Iperensione (Hypertension)	1
<b>A</b>	Anomale funzione renale o epatica	1 o 2
<b>S</b>	Ictus (Stroke)	1
<b>B</b>	Sanguinamento (Bleeding)	1
<b>L</b>	Labile INR	1
<b>E</b>	Età > 65 aa	1
<b>D</b>	Farmaci o alcool (Drugs)	1 o 2
<b>PUNTEGGIO MASSIMO</b>		9

Un altro score di rischio, l'HEMORR2HAGES, che pure inserisce il cancro tra le caratteristiche cliniche, ha uno scarso valore pratico in quanto il termine cancro (in originale malignancy), utilizzato in maniera generica, non riveste alcun utile significato (Tabella 11).

**Tabella 11.** HEMORR2HAGE Score

Acronimo	Caratteristica clinica	Punteggio
<b>H</b>	Malattia epatica o renale (Hepatic)	1
<b>E</b>	Alcool (Ethanol abuse)	1
<b>M</b>	Cancro (Malignancy)	1
<b>O</b>	Età anziana (Older age)	1
<b>R</b>	Ridotta conta o funzione piastrinica	1
<b>R</b>	Rischio di risanguinamento	2
<b>H</b>	Iperensione (Hypertension)	1
<b>A</b>	Anemia	1
<b>G</b>	Genetica	1
<b>E</b>	Eccessivo rischio di cadute	1
<b>S</b>	Ictus (Stroke)	1
<b>PUNTEGGIO MASSIMO</b>		12

## 10.2.2. Quali farmaci devono essere utilizzati per l'anticoagulazione nella FA

In uno studio su 2168 pazienti con FA non valvolare e con recente diagnosi di cancro<sup>39</sup>, dopo un anno dalla diagnosi oncologica solo i pazienti in TAO con un TTR  $\geq 60\%$  hanno mostrato una migliore sopravvivenza cumulativa libera da MACE e da sanguinamenti maggiori rispetto ai pazienti non trattati con TAO ( $p=0.026$ ). Il valore ottimale di INR (2.0 to 3.0) è stato riscontrato nel solo 12% dei soggetti. In conclusione durante il primo anno dalla diagnosi di tumore, la TAO non ha migliorato l'endpoint dello studio a causa di un cattivo controllo dell'INR, causato dagli stessi trattamenti oncologici.

Per quanto riguarda l'LMWH, essa ha rappresentato, in passato, l'anticoagulante di scelta per pazienti con cancro. Ma questo approccio si è basato sulla sua superiorità rispetto al warfarin nel trattamento della TVP, in assenza di studi che ne evidenziassero un ruolo favorevole nella prevenzione del TE sistemico nei pazienti con FA e flutter atriale<sup>40</sup>.

Una recente metanalisi, che ha ricompreso anche le analisi post hoc degli studi registrativi ARISTOTELE, ENGAGE AF-TIMI 48 e ROCKET AF, ha concluso che, rispetto agli AVK, i DOAC sono associati ad una significativa riduzione dell'incidenza di eventi TE e sanguinamenti maggiori in pazienti con FA e cancro<sup>41</sup>.

Uno studio osservazionale su 40.271 pazienti con FA non valvolare e con cancro attivo, ha dimostrato la superiorità dei DOAC rispetto al warfarin, sia in termini di stroke e TE sistemica che di sanguinamento maggiore<sup>42</sup>.

## 10.2.3. Come gestire l'anticoagulazione nella FA

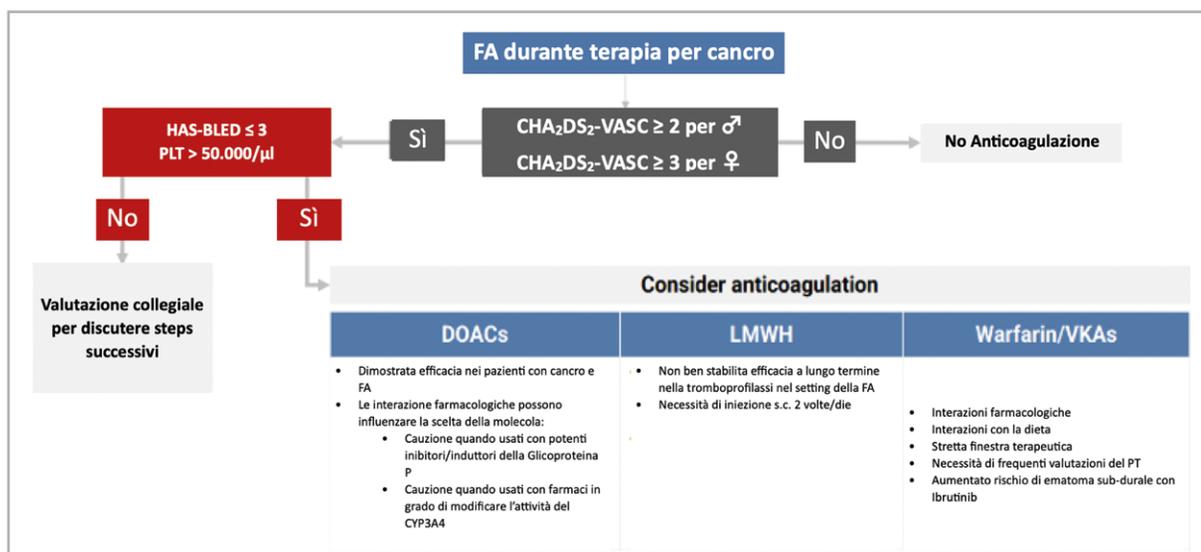
A questo fine, si può adottare l'algoritmo in Figura 3. Se, durante il trattamento oncologico, il paziente sviluppa FA, bisogna utilizzare il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: si procede con l'anticoagulazione se è  $\geq 2$  per i pazienti maschi e  $\geq 3$  per le pazienti femmine.

Se i pazienti rientrano in questi parametri, va valutato l'HAS-BLED, in particolare se quest'ultimo è  $\leq 3$  e se la conta piastrinica risulta  $>50.000$  PLT/ $\mu$ L. Se non si rientra in questi valori, la decisione deve essere di volta in volta multi-disciplinare e condivisa per determinare gli step successivi.

Se esistono tutte le condizioni per procedere con l'anticoagulazione, si utilizzeranno preferibilmente i DOAC, che hanno una dimostrata efficacia nei pazienti con cancro e FA. Abbiamo già esaminato la possibilità di interazioni farmacologiche, che possono influenzare la scelta del farmaco (paragrafo 10.1). Particolare cautela va posta, quindi, con i farmaci forti induttori/inibitori della glicoproteina-P e del citocromo CYP3A4.

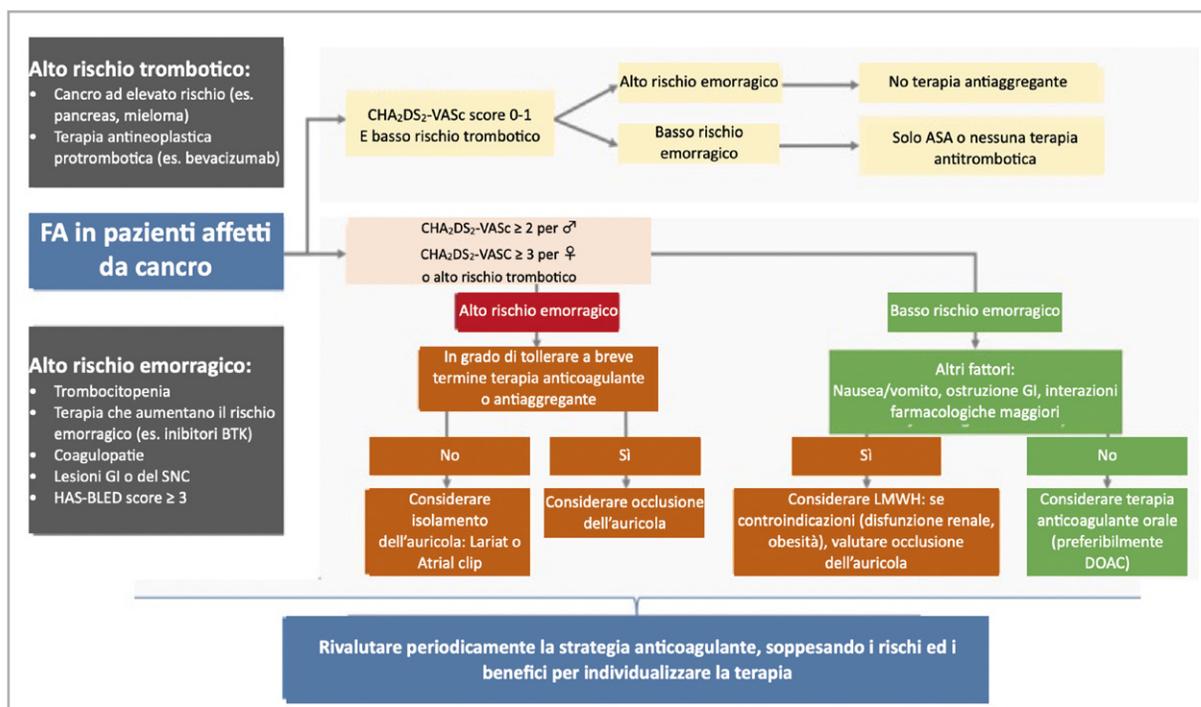
L'LMWH può costituire solo un'opzione temporanea in quanto l'efficacia a lungo termine nella tromboprolifassi della FA non è mai stata dimostrata; inoltre, risulta scomoda per i pazienti la somministrazione del farmaco, con le 2 iniezioni al giorno.

Il warfarin, come già detto, è una scelta meno efficace per le interazioni farmacologiche e con la dieta e per la finestra terapeutica stretta e la necessità di continui test<sup>40</sup>.



**Figura 3.** Flow-chart per la gestione della terapia anticoagulante nei pazienti affetti da cancro e FA<sup>40</sup>

La gestione del trattamento anticoagulante della FA richiede, inoltre, uno stretto bilanciamento tra la minaccia di ictus ed il sanguinamento. Per garantire una corretta strategia, si possono utilizzare i suggerimenti della Figura 4<sup>43</sup>.



**Figura 4.** Flow chart relativa alla gestione della terapia anticoagulante nel setting della FA in pazienti affetti da cancro<sup>43</sup>

In primo luogo, occorre valutare se ci si trovi in una situazione ad alto rischio trombotico, come nel caso del cancro del pancreas o di un mieloma o siano in uso terapie antineoplastiche protrombotiche (es. bevacizumab), ovvero se la situazione

implichi un alto rischio di sanguinamento, per la presenza di:

- trombocitopenia;
- farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento, come i BTKI;
- coagulopatie;
- lesioni del sistema nervoso centrale o gastro-intestinali;
- HAS-BLED  $\geq 3$ .

Superate queste iniziali valutazioni, si procede con il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. Se il valore è 0-1 ed il rischio trombotico è basso, bisogna distinguere:

- in presenza di rischio di sanguinamento alto, non si introduce terapia anti-piastrinica;
- in presenza di un rischio di sanguinamento basso, si procede con aspirina o nessuna terapia anti-trombotica.

Se il CHADS-VASc score è  $\geq 2$  (uomini) o  $\geq 3$  (donne) o vi è un alto rischio trombotico, bisogna distinguere:

- con un alto rischio di sanguinamento ed un paziente in grado di tollerare una terapia anticoagulante a breve termine o agenti anti-piastrinici, si procede con la chiusura dell'auricola;
- in un paziente inidoneo a tollerare una terapia anticoagulante, neppure a breve termine o agenti anti-piastrinici, si prosegue con procedure epicardiche di chiusura dell'auricola, quali Lariat o Atrial clip.

Se il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score è  $\geq 2$  (uomini) o  $\geq 3$  (donne), ma vi è basso rischio di sanguinamento bisogna valutare se vi siano altre complicanze, quali nausea/vomito, ostruzione gastro-intestinale, importante interazione farmacologica e, in caso affermativo, procedere con l'LMWH. Se la situazione è proibitiva anche per l'uso dell'LMWH (es. insufficienza renale severa, ecc.) si considera la chiusura dell'auricola. In assenza di tali complicanze, si procede con l'anticoagulazione, preferibilmente con i DOAC.

In ogni caso la strategia anticoagulante deve essere periodicamente rivalutata, perchè i rischi e i benefici sono dinamici e, potendo mutare, esigono una periodica individualizzazione della terapia più idonea<sup>43</sup>.

## 10.3. Conclusioni

In conclusione, i pazienti affetti da cancro sono esposti ad un alto rischio di TEV e FA a causa di fattori protrombotici intrinseci correlati al cancro e ai farmaci antitumorali. Le attuali LLGG internazionali ed europee suggeriscono una stretta gestione clinica del TEV e della FA nei pazienti oncologici e l'uso di anticoagulanti nella prevenzione primaria e secondaria. Gli attuali anticoagulanti sono limitati dal rischio di sanguinamento, che accompagna l'efficacia antitrombotica nei pazienti affetti da cancro. Pertanto, la sfida clinica è quella di prevenire il TEV e quello arterioso, ma preservare l'emostasi. A tal fine la ricerca clinica si è focalizzata negli ultimi anni e mesi sugli inibitori del fattore XI/XIa. Dati recenti, provenienti da uno studio di fase 2 sull'abelacimab, suggeriscono bassi tassi di sanguinamento. Sono attualmente in corso studi di fase 3, sempre con l'abelacimab, per valutare l'efficacia nei pazienti affetti da cancro e TE.

## BIBLIOGRAFIA

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:632-634. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
2. Carlson, Robert H. ASCO Updates Guidelines for Prevention and Treatment of VTE in Cancer Patients. *Oncology Times* 2013;35:8-9, DOI: 10.1097/01.COT.0000432316.16914.4d
3. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-722. doi: 10.1001/jama.293.6.715.
4. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2017;117:57-65. doi: 10.1160/TH15-08-0686.
5. Maurea N, Riva L. Tromboembolismo venoso e fibrillazione atriale nel paziente oncologico. *G Ital Cardiol* 2018;19(9 Suppl. 1):3S-6S. doi 10.1714/2989.29921
6. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137:1959-1969. doi: 10.1182/blood.2020007338.
7. Moik F, Chan WE, Wiedemann S, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood* 2021;137:1669-1678. doi: 10.1182/blood.2020007878.
8. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-3488. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108.
9. Carrier M, Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. *Expert Rev Hematol* 2017;10:15-22. doi: 10.1080/17474086.2017.1257935.
10. Farmakis D. Anticoagulation for atrial fibrillation in active cancer: what the cardiologists think. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:608-610. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa087.
11. Kahn SR, Springmann V, Schulman S, et al. Management and adherence to VTE treatment guidelines in a national prospective cohort study in the Canadian outpatient setting. The Recovery Study. *Thromb Haemost* 2012;108:493-498. doi: 10.1160/TH12-03-0169.
12. Van der Wall SJ, Klok FA, den Exter PL, et al. Continuation of low-molecular-weight heparin treatment for cancer-related venous thromboembolism: a prospective cohort study in daily clinical practice. *J Thromb Haemost* 2017;15:74-79. doi: 10.1111/jth.13563.
13. Frere C, Farge D, Schrag D, et al. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol* 2022;15:69. doi: 10.1186/s13045-022-01289-1.
14. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, et al. ESMO Guidelines Committee. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023;34:452-467. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.014.
15. van Hylckama Vlieg MAM, Nasserinejad K, Visser C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant therapy in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023;64:102194. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102194.
16. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021;160:e545-e608. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.055.
17. McBane RD 2nd, Loprinzi CL, Zemla T, et al. EVE trial investigators. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients. The EVE trial. *J*

Thromb Haemost 2024;22:1704-1714. doi: 10.1016/j.jtha.2024.03.011.

18. Carrier M, Blais N, Crowther M, et al. Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus. *Curr Oncol* 2018;25:329-337. doi: 10.3747/co.25.4266.
19. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, et al. American Heart Association Clinical Pharmacology Committee and Cardio-Oncology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Genomic and Precision Medicine; and the Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-Oncology Drug Interactions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022;145:e811-e838. doi: 10.1161/CIR.0000000000001056.
20. Maurea N, Riva L. Edoxaban nel paziente con fibrillazione atriale e cancro. *G Ital Cardiol* 2018;19(9 Suppl. 1):13S-19S. doi 10.1714/2989.29923
21. Gulizia MM, Parrini I, Colivicchi F, et al. Documento di consenso della Consulta delle Società Cardiologiche HCF-ANMCO/AICPR/ GIEC/ITAHFA/SICOA/SICP/SIMG/SIT: La terapia anticoagulante nel tromboembolismo venoso e nella fibrillazione atriale del paziente con cancro. Le attuali conoscenze e le nuove evidenze. *G Ital Cardiol* 2020;21:687-738. doi 10.1714/3413.33967
22. Khairani CD, Bejjani A, Assi A, et al. Direct oral anticoagulants for treatment of venous thrombosis: illustrated review of appropriate use. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8:102424. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102424.
23. Fujisaki T, Sueta D, Yamamoto E, et al. Comparing Anticoagulation Strategies for Venous Thromboembolism Associated With Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC CardioOncol* 2024;6:99-113. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.009.
24. O'Connell C, Escalante CP, Goldhaber SZ, et al. Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism with Low-Molecular-Weight Heparin or Direct Oral Anticoagulants: Patient Selection, Controversies, and Caveats. *Oncologist* 2021;26:e8-e16. doi: 10.1002/onco.13584.
25. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
26. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38:496-520. doi: 10.1200/JCO.19.01461.
27. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-4907. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
28. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:711-719. doi: 10.1056/NEJMoa1814468.
29. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:720-728. doi: 10.1056/NEJMoa1814630.
30. Harrington J, Piccini JP, Alexander JH, et al. Clinical Evaluation of Factor XIa Inhibitor Drugs: JACC Review Topic of the Week. *JACC* 2023;81:771-779. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.057.
31. Preis M, Hirsch J, Kotler A, et al. Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. *Blood* 2017;129:1210-1215. doi: 10.1182/blood-2016-09-742262.
32. Kirchhof P, Pecen L, Bakhai A, et al. Edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation and age-adjusted predictors of clinical outcomes in routine clinical care. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;9:47-57. doi: 10.1093/ehjcvp/pvac042.
33. Fredenburgh JC, Weitz JI. Factor XI as a Target for New Anticoagulants. *Hamostaseologie*

2021;41:104-110. doi: 10.1055/a-1384-3715.

34. Farmakis D. Anticoagulation for atrial fibrillation in active cancer: what the cardiologists think. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:608-610. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa087.
35. Vedovati MC, Giustozzi M, Verdecchia P, et al. Patients with cancer and atrial fibrillation treated with doacs: A prospective cohort study. *Int J Cardiol* 2018;269:152-157. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.138.
36. D'Souza M, Carlson N, Fosbøl E, et al. CHA2DS2-VASc score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:651-658. doi: 10.1177/2047487318759858.
37. Leader A, Mendelson Cohen N, Afek S, et al. Arterial Thromboembolism in Patients With AF and CHA2DS2- VASc Score 0-2 With and Without Cancer. *JACC CardioOncol* 2023;5:174-185. doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.014.
38. López-Fernández T. CHA2DS2-VASc Score in Cardio-Oncology: Sharpening the Rules. *JACC CardioOncol* 2023;5:186-188. doi: 10.1016/j.jacc.2023.01.007.
39. Lee YJ, Park JK, Uhm JS, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol* 2016;203:372-378. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.166.
40. Fradley MG, Beckie TM, Brown SA, et al. Recognition, Prevention, and Management of Arrhythmias and Autonomic Disorders in Cardio-Oncology: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e41-e55. doi: 10.1161/CIR.0000000000000986.
41. Mariani MV, Magnocavallo M, Straito M, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:419-429. doi: 10.1007/s11239-020-02304-3.
42. Deitelzweig S, Keshishian AV, Zhang Y, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With Active Cancer. *JACC CardioOncol* 2021;3:411-424. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.004.
43. Bagga S, Dani SS, Hook BG, et al. Strategies to balance stroke and bleeding risk in patients with atrial fibrillation and cancer. *Heart Rhythm* 2021;18:1533-1538. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.04.024.



# 11. Gestione delle principali problematiche cardiologiche nel paziente con cancro

Coordinatori: Pietro Ameri e Giuseppe Mercurio

## 11.1. Sindromi coronariche

Pietro Ameri, Paolo Calabrò, Italo Porto

### 11.1.1. Premessa

Le SCA e le SCC sono relativamente comuni nei pazienti con cancro. L'associazione tra SC e cancro, infatti, va oltre la mera contemporaneità delle due patologie (Figura 1). Vie patogeniche comuni, in particolare l'infiammazione, intervengono, difatti, nella patogenesi di entrambe le condizioni<sup>1</sup>. Le terapie antitumorali possono favorire la progressione e precipitare la rottura o l'erosione di placche aterosclerotiche coronariche, indurre vasospasmo coronarico epicardico e causare disfunzione del microcircolo coronarico. Inoltre, i trattamenti antitumorali possono elicitare o esacerbare fattori di rischio CV (vedi Capp. 4 e 5).

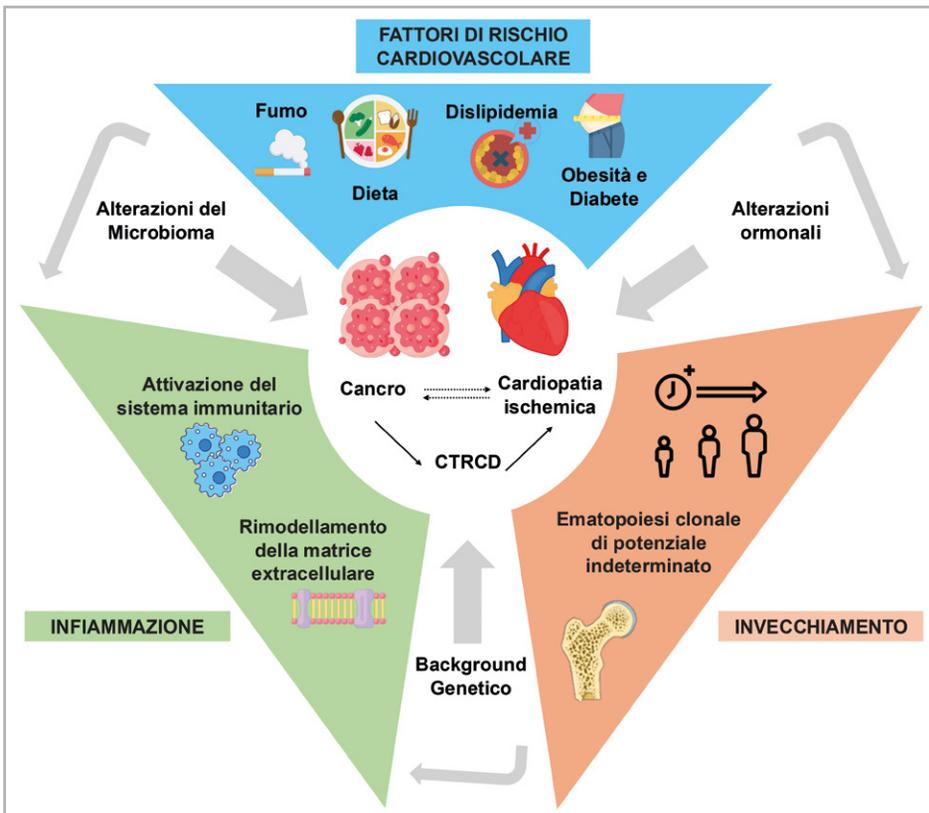


Figura 1. Le SC ed il cancro sovente coesistono, condividendo FR e percorsi patogenetici

## 11.1.2. SCA

Come rivelato da ampi studi retrospettivi, fino a circa il 5% degli individui con IMA soffre anche di un cancro attivo, più spesso a carico di mammella, prostata, colon e polmone<sup>2,4</sup> e, fino a circa il 10%, ha una storia di cancro<sup>5,6</sup>. I benefici della rivascolarizzazione coronarica durante SCA si conservano anche in questi pazienti, sebbene la mortalità sia più alta che in soggetti senza cancro.

Nei pazienti con SCA di tipo 1 ed instabilità clinica oppure in quelli con qualsiasi presentazione e prognosi superiore ad alcuni mesi è raccomandata l'angioplastica con impianto di stent medicato<sup>7,8</sup>. Viceversa, una strategia conservativa può essere presa in considerazione quando la prognosi sia particolarmente infausta, nell'NSTEMI senza ischemia miocardica in atto, compromissione emodinamica o aritmia, così come in caso di elevato rischio di sanguinamento. In questi scenari, infatti, il vantaggio di un approccio invasivo sarebbe incerto.

Si può ricorrere alla rivascolarizzazione chirurgica qualora la malattia coronarica epicardica sia difficilmente trattabile per via percutanea e/o la speranza di vita sia superiore ai 12 mesi.

La piastrinopenia non è infrequente nei pazienti oncologici e, soprattutto, onco-ematologici ed impone alcune attenzioni specifiche ai fini della rivascolarizzazione coronarica in corso di SCA. Come regola generale, le PLT dovrebbero essere almeno 30.000/ $\mu$ L per la rivascolarizzazione percutanea e 50.000/ $\mu$ L per il CABG<sup>7</sup>. Una conta piastrinica inferiore a 20.000/ $\mu$ L può essere corretta con trasfusione di PLT. Inoltre, può essere somministrata la metà della dose normale di UFH (30-50 U/kg) all'inizio della procedura percutanea allorchè le PLT siano meno di 50.000/ $\mu$ L<sup>9</sup>. L'angioplastica con il solo pallone deve essere riservata a casi estremi, ad altissimo rischio di sanguinamento o che siano anche candidati a chirurgia generale urgente e non differibile.

Anche la gestione della terapia antitrombotica dopo rivascolarizzazione percutanea pone problematiche peculiari nella popolazione oncologica ed onco-ematologica: possono essere presenti piastrinopatia e/o piastrinopenia, coagulopatia e invasione neoplastica dei tessuti, come anche disfunzione piastrinica pro-trombotica. Ne consegue, da una parte, un rischio di sanguinamento, dall'altra di eventi ischemici maggiore<sup>1</sup>. A causa della possibile iperreattività piastrinica, l'omissione della terapia antiaggregante è giustificata solo se le PLT sono <10.000/ $\mu$ L, <30.000/ $\mu$ L e <50.000/ $\mu$ L e si intenda utilizzare clopidogrel, prasugrel o ticagrelor, rispettivamente<sup>10,11</sup>.

Le LLGG dell'ESC suggeriscono che la DAPT, preferenzialmente con ASA e clopidogrel, sia proseguita per 1-3 mesi dopo la rivascolarizzazione coronarica per SCA nei pazienti con cancro e ridotta a 1 mese se il rischio di sanguinamento appare elevato<sup>7</sup>. Qualora coesista FA, la strategia migliore è combinare DAPT e terapia anticoagulante orale per 1 settimana e, quindi, procedere con la combinazione di un singolo antiaggregante, prediligendo clopidogrel e anticoagulante orale diretto. L'Ibrutinib costituisce una controindicazione alla DAPT.

L'interruzione della terapia anti-tumorale è raccomandata quando si verifichi una SCA. Una volta che quest'ultima si sia risolta, i farmaci anti-neoplastici possono essere ripresi se non risulta che essi stessi siano stati causa della sindrome<sup>7,8</sup>. Se la SCA è, invece, attribuibile alla TC-TC di un trattamento anti-tumorale, si deve prendere in considerazione un'alternativa.

Dopo una SCA secondaria a vasospasmo coronarico precipitato da fluoropirimidine, si può comunque provare a ri-somministrare farmaci di questa classe, se sono imprescindibili dal punto di vista oncologico, dopo aver avviato nitroderivati e/o calcio-antagonisti ed in regime di ricovero<sup>7</sup>.

La discussione multidisciplinare ha grande importanza per garantire che siano prese decisioni che concilino al meglio protezione cardiaca ed obiettivi oncologici/onco-ematologici.

### 11.1.3. SCC

La presentazione delle SCC nei soggetti con cancro concomitante è spesso atipica, con sintomi diversi dall'angina, o addirittura silente<sup>12,13</sup>. In questi pazienti, la rivascolarizzazione coronarica spesso non è preferibile alla terapia medica ottimale. Infatti, nella popolazione oncologica ed onco-ematologica il beneficio prognostico della rivascolarizzazione coronarica è ancora meno significativo di quanto esso non risulti nella popolazione generale per le SCA. Il beneficio è ulteriormente attenuato dal rischio competitivo di morte e di altri eventi maggiori legato al cancro. Infine, non bisogna trascurare l'eventualità che la terapia antitrombotica post-rivascolarizzazione, per la quale valgono le indicazioni e le precisazioni già riportate nella sezione sulle SCA, confligga con quella oncologica o onco-ematologica<sup>1</sup>.

In linea di principio, la rivascolarizzazione chirurgica può essere effettuata in contemporanea con alcuni tipi di chirurgia oncologica, ad esempio per il carcinoma del polmone<sup>14,15</sup>.

Il cardiologo che opti per la terapia medica della SCC in un paziente oncologico o onco-ematologico deve tener presente la possibilità di interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche sfavorevoli tra farmaci anti-anginosi e farmaci anti-neoplastici. Il verapamil è particolarmente implicato e, pertanto, è meglio evitarne l'uso<sup>16</sup>.

Non diversamente da quanto avviene per i pazienti non oncologici, il controllo dei FRCV si rivela cruciale per rallentare o bloccare l'evoluzione delle SCC e prevenire eventi acuti. Di conseguenza, i FRCV devono essere scrupolosamente ricercati e trattati sin dal primo approccio al paziente con SCC e cancro.

Anche nel contesto delle SCC la discussione multidisciplinare, che esami caso per caso ed il coinvolgimento del paziente sono essenziali, come ribadito nelle ultime LLGG ESC sulle SCC<sup>17</sup>.

La malattia coronarica epicardica conseguente a RT è spesso caratterizzata da calcificazioni e stenosi lunghe. Inoltre, le arterie mammarie interne sono spesso danneggiate e la guarigione dello sterno e dei tessuti molli è deficitaria. Pertanto, la rivascolarizzazione coronarica percutanea o chirurgica può risultare particolarmente complessa in pazienti che siano stati sottoposti a RT del torace.

## 11.2. DVS, IC

Andrea Lalario, Maddalena Rossi, Gianfranco Sinagra

L'IC ed il cancro rappresentano due delle principali cause di morbilità e mortalità a livello mondiale, la cui prevalenza, in virtù dell'invecchiamento della popolazione e dei progressi nelle opzioni terapeutiche, è destinata ad aumentare<sup>18</sup>. Evidenze emergenti ne suggeriscono un'interconnessione non solo epidemiologica ma anche fisiopatologica, con un condizionamento bidirezionale<sup>19</sup>. Infatti, i pazienti con storia oncologica presentano un rischio maggiore di sviluppare IC rispetto alla popolazione generale, con una prognosi peggiore<sup>7</sup>. Parallelamente, in pazienti con IC è stata descritta una maggiore incidenza di neoplasie (18,9-33,7 per 1000 persone-anno), indipendentemente da età, eziologia dell'IC e natura del tumore e il cancro rappresenta la principale causa di mortalità non-CV in questa popolazione (34-39%)<sup>20,21</sup>.

La sovrapposizione tra le due patologie riconosce molteplici cause (Figura 2): a. fattori di rischio comuni (età, fumo di sigaretta, obesità, sedentarietà); b. fisiopatologia condivisa (infiammazione cronica, stress ossidativo, danno mitocondriale); c. background genetico (es. mutazioni della via Wnt/ $\beta$ -catenina, associate sia ad aterosclerosi che a tumori)<sup>22,23</sup>. Inoltre, se da un lato studi recenti hanno dimostrato che il microambiente tumorale può influenzare il tessuto cardiaco attraverso la

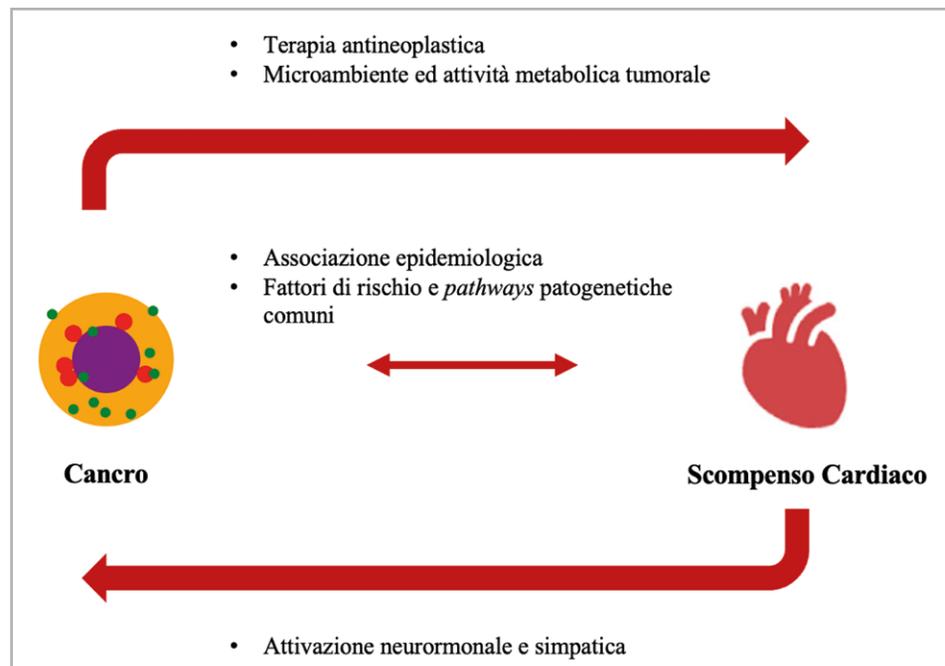


Figura 2. Relazione tra cancro e insufficienza cardiaca

secrezione di fattori pro-infiammatori e di ROS e la modulazione del metabolismo cellulare, dall'altro l'IC rappresenterebbe una condizione pro-oncogena (i PN sono stati correlati a progressione e severità tumorale, l'attivazione simpatica/neurormonale a migrazione ed invasione delle cellule neoplastiche)<sup>23</sup>. Infine, parte dell'armamentario terapeutico antineoplastico può determinare IC, con effetto di CTS diretta o indiretta<sup>7</sup>.

La copresenza di IC e cancro rappresenta una sfida condivisa per cardiologi ed oncologi, in uno scenario in cui mancano solide evidenze e le LLGG internazionali si basano perlopiù sul consenso degli esperti, anche perché i pazienti con cancro sono stati esclusi dai trials che hanno definito la terapia dell'IC, così come i pazienti con IC sintomatica sono stati esclusi dagli studi di registrazione dei farmaci antitumorali.

## **11.2.2. Gestione della DC-TC acuta/subacuta**

Il riscontro di una FEVS <50% ai controlli clinico-strumentali seriati, indipendentemente dalla presenza di sintomi di IC, costituisce un'indicazione all'avvio di terapia cardioprotettiva con ACEi/ARB e beta-bloccanti, preferibilmente carvedilolo (classe di raccomandazione I, livello di evidenza C)<sup>7</sup>. Tale terapia può essere considerata anche in caso di FEVS ≥50%, se coesiste aumento della concentrazione dei biomarcatori cardiaci e/o una riduzione del GLS >15% rispetto al basale (IIb, C)<sup>7</sup>. Tuttavia, l'introduzione e la titolazione dei farmaci di inibizione neuro-ormonale in pazienti con cancro in corso di terapia antineoplastica può essere difficile, poiché essi presentano frequentemente ipotensione, nausea, astenia e disionie (in particolare da vomito e disidratazione), che ne possono minare la tollerabilità, tanto che un terzo ne deve interrompere l'assunzione<sup>24</sup>. D'altro canto, il riscontro di DC-TC severa sintomatica può anche rendere necessario modificare o demodulare la terapia antineoplastica, per cui una valutazione condivisa cardio-oncologica sul rapporto rischio-beneficio complessivo in relazione alla prognosi della neoplasia, all'età, alla disponibilità di alternative terapeutiche ed al background CV, è necessaria.

È importante ricordare che i sopravvissuti al cancro che siano stati trattati con terapia con potenziale CTS permangono a rischio di sviluppare DC-TC e IC tardive. Ogniquale volta le si sospetti, bisogna, comunque, sistematicamente indagare tutte le altre potenziali cause di IC (ad esempio, malattia coronarica e aritmie), ma evitare che l'anamnesi oncologica sia motivo di inerzia diagnostica e/o terapeutica (vedi Cap. 15)<sup>25</sup>. Alcuni studi hanno evidenziato che i pazienti con storia di cancro ricoverati per IC vengono presi in carico in un reparto di Cardiologia meno frequentemente dei pazienti non oncologici e vengono spesso dimessi con un programma terapeutico subottimale, non ottimizzato nel follow-up, con effetto negativo sulla mortalità<sup>26</sup>.

### **11.2.2.1. IC causata direttamente dalla neoplasia**

In rari casi l'IC è diretta conseguenza di tumori benigni o maligni. I carcinoidi, rilasciando sostanze vasoattive che provocano ispessimento fibroso dell'endocardio e dei lembi valvolari, soprattutto delle sezioni destre, possono causare IC destra<sup>27</sup>; mixomi ed angiosarcomi a localizzazione cardiaca o peri-cardiaca, primitiva o secondaria, possono causare IC da compressione ab extrinseco o intracavitaria<sup>28</sup> (vedi cap. 13). In questi casi, solo la rimozione della causa permette di risolvere il quadro di IC.

### 11.2.3. Diagnosi di cancro in paziente con IC

Un altro scenario complesso è rappresentato dal paziente con nota IC che riceve una nuova diagnosi di neoplasia, gravata da un più alto tasso di mortalità rispetto a pazienti con cancro in assenza di IC<sup>29</sup> (Figura 3).

Oltre ad un peggioramento della FEVS indotto direttamente da TC-TC, complicanze comuni associate al cancro e/o alla terapia oncologica possono compromettere la già labile omeostasi CV, indurre una riduzione della posologia o l'interruzione della terapia specifica per l'IC, favorendone le riacutizzazioni e la progressione<sup>30</sup>. È questo il caso dello squilibrio idro-elettrolitico, ipo- o ipertensione arteriosa, anemia (es. sanguinamento attivo di tumori del tratto gastro-intestinale) e il peggioramento della funzione renale. Inoltre, molti farmaci antitumorali vengono somministrati con grandi quantità di liquidi endovena per minimizzarne la nefrotossicità; ma l'eccesso di fluidi può essere mal tollerato in pazienti con IC pre-esistente. Pertanto, bisogna usare cautela, cercando di ridurre il volume totale somministrato, prolungando il tempo di infusione ed associando diuretici, così da limitare il rischio di congestione<sup>30</sup>. Una condizione di IC avanzata o scarsamente controllata può precludere la possibilità di chirurgia oncologica maggiore, ma anche di RT, CHT ed immunoterapia. È, quindi, necessaria una rivalutazione cardiologica prima di iniziare la terapia antineoplastica, al fine di ottimizzare il controllo dei FRCV, la terapia farmacologica per l'IC, il trattamento delle comorbidità ed il compenso cardio-circolatorio. Nel caso di malattia coronarica sottostante, bisogna escludere un'ischemia residua in pazienti

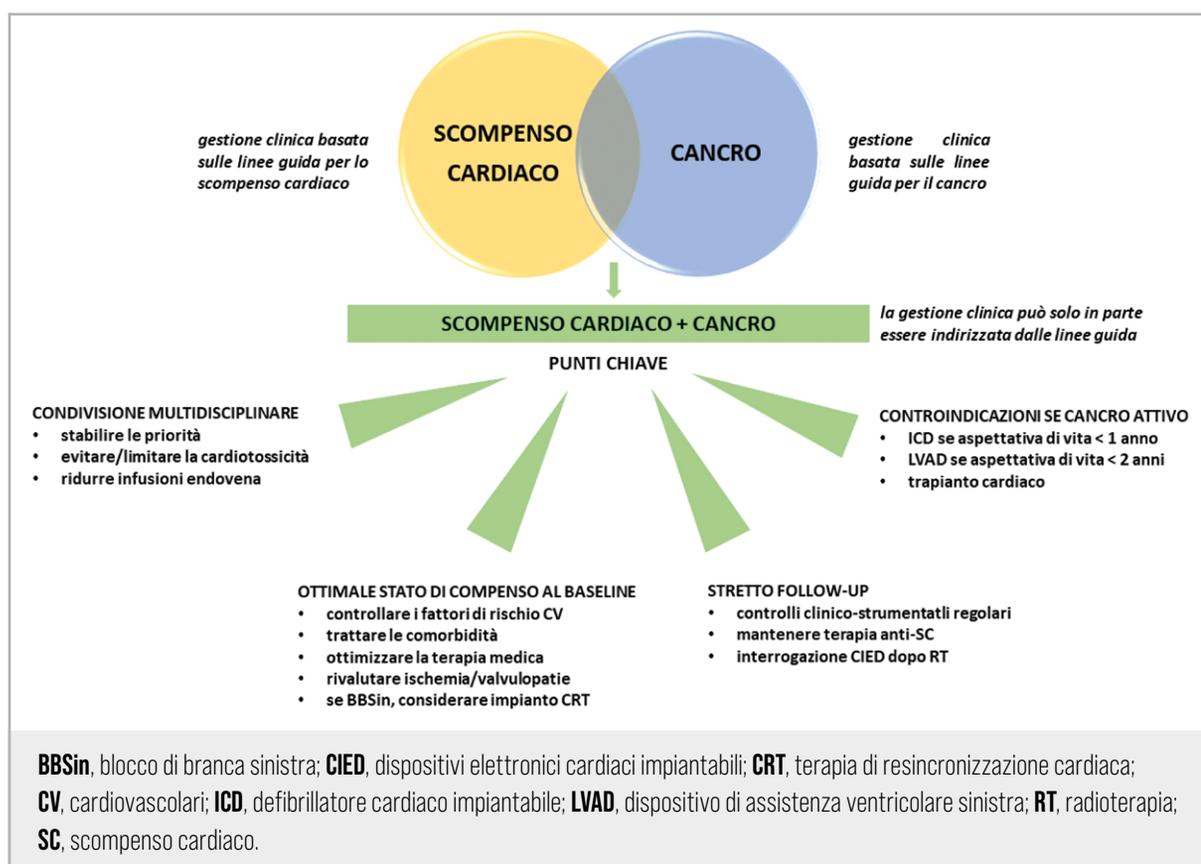


Figura 3. Gestione clinica dei pazienti con IC e cancro (modificata da 14).

sintomatici<sup>7</sup>, così come, in caso di vizi valvolari, è opportuno ri-quantificarne l'entità e, se severi e/o sintomatici, discuterne in un Heart Team allargato a oncologi o oncoematologi per valutare la necessità di una correzione prima di iniziare la terapia antineoplastica<sup>7</sup>. Inoltre, se coesiste blocco di branca sinistra, l'opportunità di CRT dovrebbe essere discussa anche in pazienti solo lievemente sintomatici<sup>31</sup>.

È fondamentale conoscere i rischi specifici dello schema terapeutico programmato; ciò permette la correzione preventiva delle condizioni che ne potrebbero esacerbare la CTS. Prima di iniziare una terapia con inibitori del VEGF occorre ottimizzare la terapia anti-ipertensiva; prima di somministrare inibitori di BCR-ABL si deve ottimizzare la terapia anti-aritmica ed il bilancio idro-elettrolitico. L'uso di ANT, 5-fluorouracile e capecitabina, anticorpi anti-HER2 e TKI anti-VEGF, notoriamente associati ad un rischio CV alto, dovrebbe essere considerato solo in assenza di trattamenti alternativi, dopo aver adeguatamente informato il paziente sui rischi e organizzando un attento programma di sorveglianza clinico-strumentale. Per i pazienti portatori di dispositivi impiantabili, la sorveglianza deve includere anche interrogazioni aggiuntive prima e dopo ogni seduta di RT, in virtù del rischio di disfunzione/danno da radiazioni.

Tuttavia, la consapevolezza dei possibili eventi avversi non giustifica l'inerzia terapeutica a priori, con l'omissione di terapie potenzialmente rilevanti per la vita. L'impatto dannoso di questo approccio è stato dimostrato in una coorte di 5000 pazienti con cancro del colon-retto localmente avanzato, fra i quali i soggetti con concomitante IC avevano il 50% in meno di probabilità di ricevere la terapia adiuvante, compromettendone inevitabilmente la prognosi<sup>32</sup>.

Una valutazione multidisciplinare che definisca il bilancio rischio-beneficio specifico, soppesando la prognosi oncologica e quella cardiologica, deve sempre essere eseguita prima di iniziare la terapia e ripetuta durante il periodo di somministrazione, in modo da individuare segni e sintomi precoci di riacutizzazione di IC, DVS o altri segni di CTS, ed intervenire tempestivamente, anche considerando una temporanea o permanente interruzione della terapia oncologica, ove necessaria<sup>30</sup>.

Infine, va ricordato che la diagnosi di neoplasia ridefinisce in maniera sostanziale la prognosi del paziente con IC, limitando così le indicazioni alla protezione anti-aritmica, ai dispositivi di assistenza meccanica al circolo ed al trapianto cardiaco. L'impianto di defibrillatore è controindicato se l'aspettativa di vita è minore di un anno, mentre un cancro attivo con aspettativa di vita minore di due anni è controindicazione assoluta all'impianto di LVAD<sup>25</sup>.

Peraltro, nel registro INTERMACS, i pazienti con neoplasia pregressa mantenevano un rischio aumentato di morte, sintomi persistenti di IC e scarsa qualità della vita anche dopo l'impianto di LVAD<sup>33</sup>. Un cancro attivo rappresenta una controindicazione assoluta al trapianto cardiaco mentre, nel caso di neoplasia pregressa, il caso deve essere condiviso con gli oncologi, stratificando il rischio specifico di ricorrenza di malattia in corso di terapia immunosoppressiva a lungo termine<sup>9</sup>.

### ***11.2.3.1. Aspetti psicologici e qualità della vita***

Il doppio fardello dell'IC e del cancro può avere un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti. Approcci integrati, che combinano cure mediche con supporto psicologico, possono determinare un miglioramento della prognosi e del benessere complessivo dei pazienti<sup>21</sup>.

La prevalenza di IC e cancro è in aumento, così come i casi di co-presenza delle due patologie. I progressi nella comprensione dei meccanismi patogenetici comuni, insieme a strategie per prevenire e gestire la CTS delle terapie oncologiche, sono fondamentali per migliorare gli esiti clinici e la qualità della vita dei pazienti. La stretta collaborazione tra oncologi, onco-ematologi, cardiologi e altri specialisti, anche sul fine vita, è indispensabile per sviluppare programmi di screening, prevenzione, monitoraggio e trattamento personalizzati ed offrire a questi pazienti le migliori cure possibili.

## 11.3. Cardiopatie valvolari

*Ciro Indolfi, Domenico Simone Castiello, Carmen AM Spaccarotella*

Una valvulopatia cardiaca può comparire nei sopravvissuti al cancro in qualsiasi momento, ma, tipicamente, si verifica 10 o più anni dopo il trattamento oncologico. La RT toracica è il principale fattore di rischio, soprattutto se somministrata a dosi elevate, potendo causare sia stenosi che insufficienza valvolare. L'incidenza di rigurgito valvolare può giungere sino al 40% dei sopravvissuti al cancro che abbiano ricevuto RT toracica ad alte dosi su di un'area volume che coinvolge il cuore. Di essi, <10% presenta una valvulopatia clinicamente significativa.

Nei pazienti con protesi valvolari meccaniche, il rischio di trombosi rispetto a quello di sanguinamento deve essere attentamente bilanciato durante il trattamento chemioterapico.

I pazienti con cancro che manifestino dispnea o un soffio cardiaco di nuova insorgenza, o quelli con febbre ed emocolture positive, dovrebbero essere sottoposti a screening per endocardite.

Le LLGG per le cardiopatie valvolari si applicano anche ai pazienti con cancro, per i quali, tuttavia, diventa cruciale la discussione multidisciplinare riguardante il tipo di trattamento valvolare e la gestione peri-procedurale dei trattamenti antitumorali<sup>34,7</sup>.

La chirurgia cardiaca è spesso impegnativa nei pazienti affetti da cancro a causa di comorbidità, fragilità, fibrosi mediastinica dovuta a precedente RT, compromissione della guarigione delle ferite e necessità di cure oncologiche urgenti (chirurgia, CHT, terapie antitumorali mirate che influiscono sulla guarigione delle ferite).

### 11.3.1. Stenosi aortica

La malattia calcifica della valvola aortica si riferisce a un processo patologico di infiltrazione lipidica, infiammazione e calcificazione dei lembi della valvola<sup>35</sup>. Essa abbraccia uno spettro di manifestazioni che vanno dalla sclerosi aortica alla stenosi valvolare severa. La malattia calcifica della valvola aortica è la causa più comune di stenosi aortica tra gli adulti nel mondo occidentale e comprende le valvole sia bicuspidi che tricuspidi<sup>36,37</sup>.

La prevalenza aumenta con l'età<sup>38,39,40</sup>. La stenosi aortica grave, se non trattata, è fatale a pochi anni dall'esordio dei sintomi<sup>41</sup>. Nessun trattamento medico ha dimostrato di attenuare la progressiva calcificazione valvolare, né di migliorare la sopravvivenza. L'entusiasmo iniziale per le statine come terapia medica efficace per rallentare la progressione della stenosi aortica, che si basava su risultati favorevoli nel topo e/o su analisi retrospettive, non è stato convalidato da studi randomizzati. Poiché la vita media è aumentata e, in futuro, continuerà ad aumentare, la stenosi aortica, come le

altre valvulopatie, sarà sempre più frequente.

L'unico trattamento efficace per la stenosi aortica è l'impianto di una protesi valvolare. Nel 1968 J. Ross Jr. dimostrò, per la prima volta, un drammatico aumento della mortalità dei pazienti con stenosi aortica dopo l'insorgenza dei sintomi<sup>42</sup>. Ciò contribuì a una politica mondiale di selezione dei pazienti con stenosi aortica da sottoporre a intervento chirurgico in base ai sintomi. A quel tempo la malattia reumatica era ancora prevalente, l'età media alla morte era di 63 anni e l'ecocardiografia non veniva utilizzata nella valutazione della malattia. L'epidemiologia della stenosi aortica è profondamente cambiata poiché la malattia è oggi calcifico-degenerativa (non più reumatica) e, quindi, più frequente nei pazienti di età superiore ai 75 anni.

Le terapie antitumorali, in particolare la RT toracica, sono risultate associate alla progressione e allo sviluppo della stenosi aortica. Si stima che dal 37% all'81% dei pazienti che abbiano ricevuto la RT toracica sviluppano una malattia valvolare<sup>43,44</sup>. Il rischio di sviluppare fibrosi della valvola aortica aumenta con l'esposizione alla RT in modo dose-dipendente, con il rischio maggiore tra pazienti che abbiano ricevuto più di 30 Gy di radiazioni<sup>45</sup>. Inoltre, questi pazienti valvolari lamentano un rischio maggiore di mortalità a lungo termine rispetto ai soggetti senza una storia di RT.

La stenosi aortica severa sintomatica - e la forma asintomatica in presenza di FEVS <50% - costituiscono un'indicazione alla SAVR o alla TAVI. Diversi studi randomizzati e controllati hanno dimostrato la non inferiorità o superiorità della TAVI rispetto alla SAVR in caso di stenosi aortica severa<sup>46,47</sup>.

La TAVI è una valida opzione anche per i pazienti affetti da cancro con stenosi aortica severa, per limitare i tempi di recupero ed i ritardi nell'inizio del trattamento oncologico.

Diversi studi hanno mostrato che i pazienti con cancro sottoposti a TAVI hanno esiti simili rispetto ai pazienti senza cancro<sup>48,49</sup>. In particolare, in un registro di pazienti sottoposti a TAVI, i pazienti con cancro attivo avevano risultati simili a 30 giorni e a medio termine rispetto ai pazienti senza cancro, sebbene il cancro metastatico fosse associato ad un aumento del rischio di mortalità tardiva (dopo 30 giorni)<sup>49</sup>. Inoltre, i pazienti oncologici in stadio iniziale godevano di una sopravvivenza ad 1 anno simile a quella dei pazienti non affetti da cancro. Tuttavia, la presenza di un cancro allo stadio 3 o 4 produceva un rischio maggiore di mortalità a 1 anno, rispetto ai controlli. Una precedente RT del torace non aumenta solo il rischio di sviluppo di stenosi aortica grave, ma anche quello dell'intervento chirurgico. In uno studio di registro aggregato di pazienti sottoposti a TAVI, i soggetti sottoposti a precedente RT toracica non hanno presentato differenze in termini di morte per tutte le cause o ictus a 2 anni rispetto ai pazienti senza precedente RT toracica<sup>50</sup>.

### **11.3.2. Insufficienza mitralica**

I pazienti oncologici possono sviluppare un'insufficienza mitralica attraverso un danno diretto delle radiazioni sui lembi valvolari, o per un meccanismo indiretto, dipendente dalla DC-TC, con dilatazione del VS, mancata coaptazione dei lembi valvolare e conseguente insufficienza, secondaria o funzionale.

Le LLGG ESC 2021 raccomandano la riparazione o la sostituzione della valvola nella maggior parte dei pazienti con insufficienza mitralica sintomatica<sup>34</sup>. Negli ultimi dieci anni è stata sviluppata la TEER della valvola mitrale. In studi randomizzati in

pazienti con insufficienza mitralica severa degenerativa, la TEER ha dimostrato di avere risultati simili ed una migliore sicurezza procedurale rispetto alla riparazione o sostituzione valvolare chirurgica. In uno studio controllato, i pazienti con cancro sottoposti a TEER avevano mortalità per tutte le cause ed ospedalizzazioni per tutte le cause a 1 e 12 mesi comparabili con quelle dei pazienti senza cancro<sup>51</sup>. Questi studi suggeriscono che la TEER è sicura ed efficace e che la presenza di un cancro non dovrebbe precludere la valutazione di questa modalità di trattamento.

### **11.3.3. Insufficienza tricuspidalica**

Un'insufficienza tricuspidalica moderata o severa è stata osservata nella popolazione generale nello 0,55% dei casi. La prevalenza aumenta con l'età, interessando circa il 4% dei pazienti di età pari o superiore ai 75 anni. L'etiologia è secondaria nel >90% dei casi, a causa di sovraccarico di pressione e/o volume del ventricolo destro o allargamento dell'atrio destro e dell'anello tricuspide a causa di FA cronica. La valvulopatia si associa ad una patologia del cuore sinistro, mentre è isolata nell'8,1% dei soggetti. Una insufficienza tricuspidalica severa risulta associata ad una ridotta sopravvivenza e peggioramento dell'IC<sup>52,53</sup>. Nella pratica clinica, gli interventi sulla valvola tricuspide sono sottoutilizzati e spesso eseguiti in ritardo, causando un danno irreversibile del ventricolo destro. Il ritardo all'intervento è maggiore nei pazienti oncologici. Oggi per i pazienti ad alto rischio chirurgico la riparazione percutanea edge-to-edge della tricuspide sta emergendo come strategia di scelta, se tecnicamente fattibile.

## 11.4. Aritmie

*Antonio Curcio, Pierangelo Calvelli, Letizia R. Romano,  
Alberto Polimeni*

Le terapie antineoplastiche, mediche o chirurgiche, possono determinare tachi- e bradi-aritmie<sup>54</sup>. Un recente documento scientifico dell'American Heart Association ha elucidato alcuni aspetti sulla relazione tra terapie antitumorali ed aritmie cardiache, proponendo un approccio collaborativo multidisciplinare basato su un team multispecialistico per prevenire eventi CV avversi e per discutere le strategie cardioprotettive nei pazienti affetti da cancro<sup>55</sup>.

L'aritmia più frequente è la FA, ma possono verificarsi anche anomalie della ripolarizzazione ventricolare, prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari, tipo TV e FV e bradiaritmie, fino al BAV completo<sup>7</sup>. La fisiopatologia dell'aritmogenesi varia a seconda delle diverse terapie antitumorali e può essere attribuita a effetti cellulari diretti, anomalie elettrolitiche o CTS correlate alla terapia antitumorale da cui possono derivare IC, ischemia miocardica o miocardite.

### 11.4.1. FA

Studi epidemiologici hanno dimostrato un'associazione tra cancro e FA. Questa associazione è bidirezionale, cioè vi è una maggiore incidenza di FA nei pazienti con cancro e una maggiore incidenza di cancro nei pazienti con FA, probabilmente a causa di fattori di rischio condivisi, quali l'età avanzata, i disordini metabolici, le fluttuazioni elettrolitiche e i processi infiammatori sistemici<sup>56</sup>. Uno studio di prevalenza su oltre 8 milioni di persone ha rilevato che quelli con cancro avevano maggiori probabilità di avere FA rispetto a quelli senza cancro<sup>57</sup>.

La gestione della FA e di altre aritmie nei pazienti con cancro di nuova diagnosi dovrebbe seguire algoritmi diagnostico-terapeutici simili a quelli della popolazione generale, prestando particolare attenzione ad evitare interazioni farmacologiche con alcune terapie antitumorali<sup>55,58</sup>. Lo screening strutturato per potenziali interazioni farmacologiche, in particolare quelle che incidono sui citocromi P450 3A4 e P450 2D6 e sul metabolismo della glicoproteina P, dovrebbe essere incorporato nella pianificazione dell'assistenza.

Per i soggetti con FA asintomatica, è appropriata una strategia di controllo della frequenza, con un obiettivo di frequenza cardiaca a riposo <110 battiti/min. In generale, sono preferiti i beta-bloccanti. I calcioantagonisti non-diidropiridinici (diltiazem e verapamil) devono essere usati con cautela perché inibiscono il metabolismo del citocromo P450 3A4 e possono portare ad un aumento delle concentrazioni di vari farmaci antitumorali<sup>55</sup>. La digossina deve essere pure usata con cautela nella popolazione oncologica poiché molti trattamenti antitumorali, incluso ibrutinib,

inibiscono la glicoproteina P, con conseguente aumento delle concentrazioni di digossina e potenziale tossicità.

Per i pazienti sintomatici, o per quelli con IC scatenata o aggravata da FA, può essere preferibile una strategia di controllo del ritmo incentrata su ripristino e mantenimento del ritmo sinusale. Lo studio EAST-AFNET 4, recentemente pubblicato, ha suggerito un tasso inferiore di eventi avversi nei pazienti con FA trattati precocemente con una strategia di controllo del ritmo, anche in assenza di sintomi<sup>59</sup>; tuttavia, i benefici di questo approccio nei pazienti affetti da cancro non sono stati stabiliti. Sebbene la CVE sia spesso efficace inizialmente, il successo a lungo termine è discutibile, considerando lo stato infiammatorio sistemico associato al cancro ed i trattamenti ciclici con i farmaci antitumorali.

I farmaci antiaritmici non sono stati studiati specificatamente nella popolazione oncologica e devono essere usati con cautela, data la possibilità di interazioni farmacologiche che portano al prolungamento dell'intervallo QT.

Sebbene anche l'ablazione transcatetere costituisca una potenziale strategia terapeutica, il successo procedurale nel contesto delle aritmie correlate alla terapia antitumorale non è stabilito<sup>58</sup>. Infine, per le popolazioni ad alto rischio, non sono stati stabiliti i benefici della profilassi con farmaci che deprimono il nodo atrioventricolare e con altri antiaritmici.

### 11.4.2. TV

Episodi di TV sono più frequenti nei pazienti sottoposti a CHT per malattia metastatica avanzata, ma possono anche essere riferiti all'azione diretta del cancro<sup>60</sup>. La prevenzione di TV/FV nei pazienti oncologici si concentra sulla correzione dei FRCV modificabili, come sul mantenimento dell'equilibrio elettrolitico e l'esclusione/limitazione di farmaci concomitanti che possano aumentare il potenziale aritmico. I meccanismi aritmogeni ipotizzati includono un effetto diretto o indiretto dell'agente chemioterapico sui cardiomiociti, il prolungamento dell'intervallo QT e l'ischemia. Sebbene sia stato dimostrato che le ANT prolungano l'intervallo QT, il rischio di TV/FV sembra essere, piuttosto, secondario alla DC-TC e ad altri eventi avversi, quali le alterazioni elettrolitiche (ipopotassiemia). Ibrutinib è associato a TV attraverso maggiore automatismo e attività triggered che accorciano l'intervallo QT.

### 11.4.3. Elettrofisiologia interventistica in cardio-oncologia

Il ruolo della terapia con ICD nella CMP indotta da chemioterapici non è stato esaminato in modo specifico. Tuttavia, le attuali LLGG raccomandano l'impianto dell'ICD per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con CMP e FEVS  $\leq 35\%$ , nonostante la terapia medica indicata dalle LLGG, con sintomi ascrivibili a classe NYHA II/III e aspettativa di vita  $>1$  anno. La raccomandazione può essere estesa anche a pazienti con CMP indotta da CHT, purché siano soddisfatti tutti i requisiti su citati<sup>61</sup>. Diversi studi hanno mostrato che la prevalenza di TV nella CMP indotta da ANT è simile a quella dei pazienti portatori di ICD per CMP di altra eziologia.

La CMP indotta da CTS può anche essere accompagnata da una patologia del tessuto di conduzione cardiaco sotto-hissiano che si manifesta con uno slargamento del complesso QRS ( $>120$  ms). La conseguente attivazione elettrica anomala dei ventricoli

è associata a dissincronia meccanica e rimodellamento negativo del VS. La CRT può ridurre l'entità di questa dissincronia e potenzialmente migliorare la funzione cardiaca e gli esiti clinici.

Fino a poco tempo fa, i dati a supporto della CRT nei pazienti affetti da cancro si basavano su sporadici casi isolati. Più recentemente, lo studio MADIT-CHIC (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Chemotherapy Induced Cardiomyopathy) ha affrontato questa questione in modo prospettico in uno studio multicentrico a braccio singolo, open. MADIT-CHIC ha dimostrato che i pazienti con CMP indotta da farmaci antitumorali, FEVS  $\leq 35\%$  e blocco di branca sinistra con durata del QRS 152 ms (mediana) nonostante terapia medica ottimale, traggono vantaggio dalla CRT con significativi benefici a carico di multipli parametri e miglioramento della sintomatologia a 6 mesi dall'impianto<sup>62</sup>. Sebbene la maggior parte degli impianti CRT siano con defibrillatore, anche i pacemaker con CRT possono essere presi in considerazione per il controllo dei sintomi quando l'aspettativa di vita è inferiore ad 1 anno.

Infine, RMC e terapie antineoplastiche possono esercitare effetti avversi sulla componente elettronica dei dispositivi precedentemente impiantati; alcune manovre possono consentire il prosieguo dell'iter diagnostico-terapeutico<sup>63,64</sup> (Tabella 1).

**Tabella 1.** Possibili interferenze che procedure diagnostiche e terapeutiche oncologiche possono avere sui dispositivi elettrici cardiaci e misure correttive da intraprendere

PROCEDURA DIAGNOSTICA/ TERAPIA	RISCHIO	AZIONE
<b>RISONANZA MAGNETICA</b>	Induzione di forza in materiali ferromagnetici che compongono il ICD come cobalto, nichel e ferro tramite il campo elettromagnetico	Assicurarsi che il dispositivo impiantato sia sicuro per la risonanza magnetica Ripristino ICD A) Disattivazione delle terapie anti-tachicardia B) Stimolazione asincrona per pazienti dipendenti da pacemaker
<b>CHIRURGIA</b>	Interferenza temporanea; innesco inappropriato/inibizione indesiderata durante l'elettrocauterizzazione	Ripristino ICD A) Disattivazione delle terapie anti-tachicardia B) Stimolazione asincrona per pazienti dipendenti da pacemaker
<b>RADIOTERAPIA</b>	Ritorno alle impostazioni di backup; danno permanente al dispositivo a causa di irradiazione diretta	Ripristino ICD A) Disattivazione delle terapie anti-tachicardia B) Stimolazione asincrona per pazienti dipendenti da pacemaker
<b>CICLI DI INFUSIONE</b>	Nessuno	Nessuna azione richiesta
<b>ENDOSCOPIA SENZA BIOPSIA</b>	Nessuno	Nessuna azione richiesta

## 11.5. TEP

*Nicola Maurea, Andrea Paccone, Carmine D Vizza*

La TEP, responsabile del 9% delle morti in oncologia, rappresenta la seconda causa di morte nel paziente oncologico dopo il cancro stesso<sup>65</sup>. Ciò nonostante, essa è spesso misconosciuta.

La TEP si sviluppa nel 5%-20% dei pazienti oncologici; circa il 20% di tutti i casi di TEP si verifica in individui con il cancro. Talora la TEP è la prima manifestazione di un tumore occulto.

Diversi fattori favoriscono la TEP nella popolazione oncologica e onco-ematologica, tra cui la sede del cancro, lo stadio avanzato (metastatico), la produzione di sostanze pro-coagulanti e i farmaci anti-tumorali come tamoxifene, talidomide e lenalidomide in associazione a corticosteroidi, bevacizumab ed eritropoietina<sup>66</sup>.

I pazienti oncologici hanno anche maggior rischio di recidive di TEP. Per questo motivo le LLGG internazionali raccomandano il mantenimento del trattamento anticoagulante per prevenzione di nuovi episodi (tromboprofilassi secondaria) finché il cancro è considerato attivo, cioè in presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

- il paziente ha ricevuto un trattamento potenzialmente non curativo per il cancro (ad esempio e in particolare, CHT palliativa);
- si evidenzia la ripresa o la progressione del cancro nonostante il trattamento;
- il trattamento del cancro è in corso.

Anche quando venga effettuata una tromboprofilassi secondaria, la ricorrenza di TEP resta frequente nei pazienti affetti da cancro. Nel TESEO, registro spagnolo creato nel 2018 per studiare la dimensione e la gestione della TEP in oncologia, l'incidenza cumulativa di recidiva di TEP a 12 mesi e in terapia anticoagulante era pari al 7,1% nei soggetti con tumore avanzato<sup>67</sup>.

### 11.5.1. Presentazione clinica e diagnosi

La sintomatologia della TEP è multifforme, rendendo spesso complicata la diagnosi. Nei pazienti affetti da cancro, inoltre, l'EP è spesso paucisintomatica e/o associata a sintomi non specifici che, erroneamente, possono essere attribuiti alla malattia neoplastica. La frequenza delle possibili presentazioni della TEP correlata a cancro è presentata in Figura 4.

Come nella popolazione generale, la metodica d'elezione per la diagnosi di TEP nei pazienti oncologici ed onco-ematologici è l'angiografia polmonare con TC. Questa modalità d'esame dimostra la TEP in circa il 95% dei casi e può servire a porre diagnosi differenziale con altre patologie. La probabilità di TEP e, quindi, l'appropriatezza

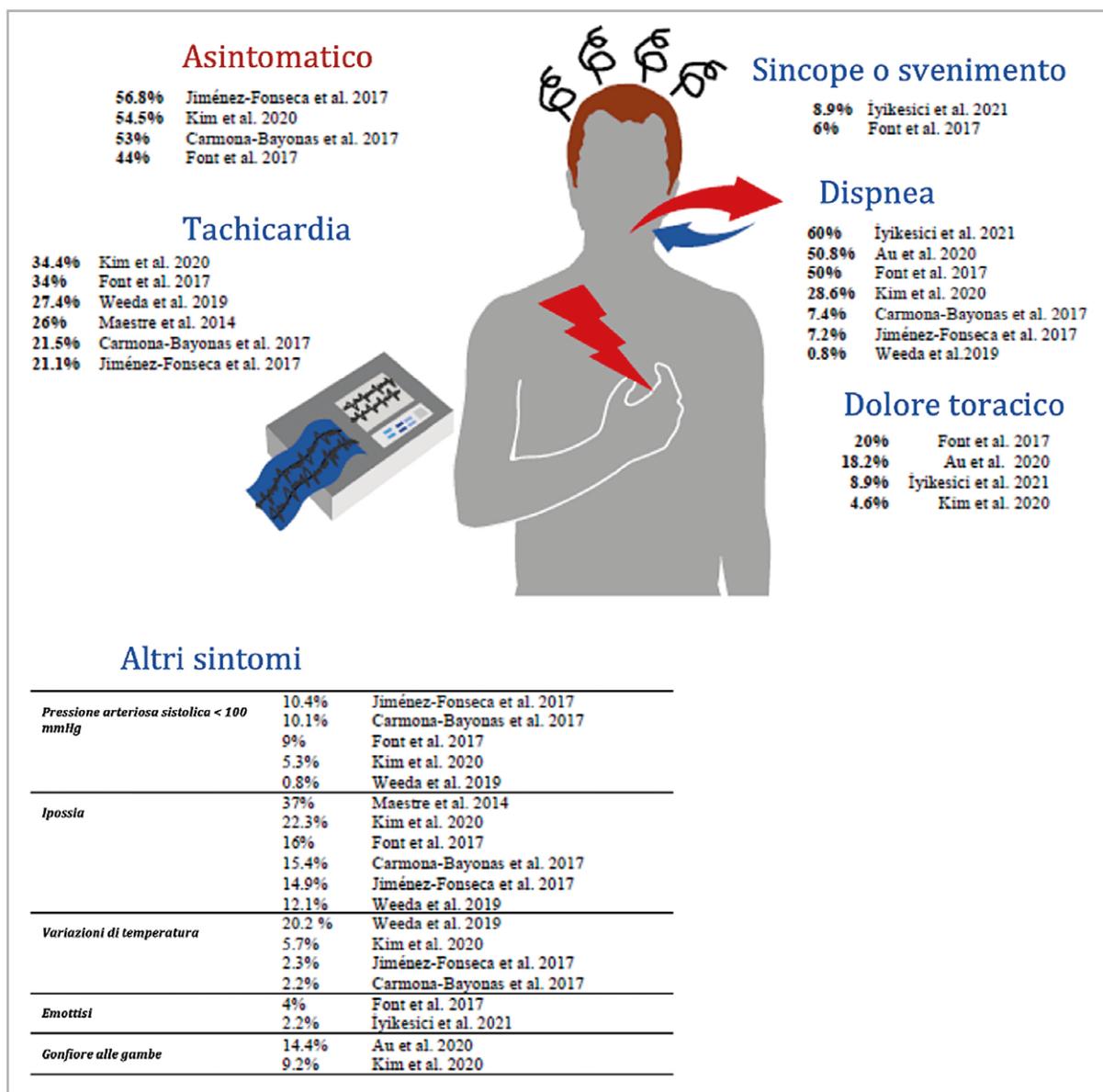


Figura 4. Sintomi di presentazione della TEP associata a cancro. Tratta da <sup>(3)</sup>, accesso libero

dell'esecuzione di una TC polmonare può essere stimata mediante punteggi validati, quali quelli di Wells o Ginevra che includono la misurazione della concentrazione plasmatica di D-dimero.

## 11.5.2. Trattamento

In linea generale, il trattamento della TEP dipende dalla severità del quadro clinico. I pazienti con instabilità emodinamica devono essere sottoposti a terapia trombolitica, secondo gli schemi riportati in Tabella 2, o, secondariamente, ad embolectomia percutanea<sup>69</sup>.

Lo studio prospettico multi-centrico italiano COPE ha mostrato che la trombolisi, sistemica o locale, è somministrata al 3%-4% dei pazienti con cancro attivo o con storia di cancro e fino al 6,1% dei pazienti senza cancro.

**Tabella 2.** Trombolisi per tromboembolia polmonare: dosi e controindicazioni

Molecola	Regime	Controindicazioni a fibrinolisi
rtPA	100 mg in 2 ore 0 0.6 mg/kg in 15 minuti (dose max 50 mg)	<b>Assoluta:</b> storia di ictus emorragico o ictus di origine sconosciuta, ictus ischemico nei 6 mesi precedenti, neoplasia del SNC, Trauma maggiore, intervento chirurgico o trauma cranico nelle 3 settimane precedenti, diatesi emorragica, sanguinamento attivo. <b>Relativa:</b> TIA nei 6 mesi precedenti, TAO, gravidanza o prima settimana post-partum, siti di puntura non comprimibili, rianimazione traumatica, ipertensione refrattaria (PAS > 180 mmHg), malattia epatica avanzata, endocardite infettiva, ulcera peptica attiva
Streptokinasi	250.000 UI come dose di carico in 30 minuti, seguito da 100.000 UI/h in 12-24 h (regime accelerato: 1.5 milioni UI in 2 h)	
Urokinasi	4.400 UI/Kg come dose di carico in 10 minuti, seguita da 4.400 UI/Kg/h in 12-24 h (regime accelerato: 3 milioni UI in 2 h)	

La trombectomia ed altre tecniche di trattamento diretto della TEP per via percutanea, invece, sono intraprese più spesso in pazienti con cancro, specie attivo, che in quelli senza neoplasia. Queste differenze possono essere dovute al fatto che le controindicazioni alla trombolisi sono più comuni nella popolazione oncologica<sup>68</sup>.

Tutti i pazienti con diagnosi di TEP, a prescindere dalla presentazione iniziale, devono ricevere terapia anticoagulante per almeno 3-6 mesi. Anche relativamente a questa indicazione, però, esiste disomogeneità tra pazienti oncologici e non-oncologici. Riferendoci ancora allo studio COPE, la percentuale di pazienti con cancro a cui è prescritta una TAO durante un ricovero per TEP è più bassa che nella controparte senza cancro<sup>69</sup>.

Sia le LLGG dell'ESC che quelle della Società Europea di Oncologia Medica raccomandano l'utilizzo di apixaban, rivaroxaban, edoxaban o di LMWH per la terapia della TEP nei pazienti con tumore<sup>69,70</sup>. Per ulteriori informazioni, si rimanda al capitolo 10.

Nei pazienti eleggibili, i DOAC sono i farmaci di scelta. Segnatamente, è possibile impiegare:

- rivaroxaban 15 mg b.i.d. nelle prime tre settimane, poi 20 mg q.d.;
- apixaban 10 mg b.i.d. nei primi 7 giorni, poi 5 mg b.i.d.;
- edoxaban 60 mg q.d. o 30 mg q.d. in caso di filtrato glomerulare stimato inferiore a 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, peso inferiore a 60 kg o assunzione concomitante di potenti inibitori della glicoproteina P, dopo 5-7 giorni di terapia con eparina.

Dabigatran non è stato valutato in trials clinici che abbiano arruolato specificamente pazienti con cancro<sup>7</sup>.

Nella scelta del DOAC devono essere tenute in conto le possibili interazioni con le terapie anti-tumorali o di supporto. Infatti, bisogna cercare di evitare la contemporanea somministrazione di farmaci che siano forti induttori o inibitori del citocromo P450 e della glicoproteina P (in quest'ultimo caso e per il solo edoxaban è possibile utilizzare la dose ridotta).

Alcuni farmaci antitumorali, come gli inibitori di EGFR cetuximab, erlotinib, afatinib, gefitinib e gli inibitori di VEGF o dei recettori per VEGF axitinib e bevacizumab, hanno una spiccata lesività sul tratto gastroenterico che può esitare in stomatiti e mucositi, le quali conferiscono un aumento rischio di sanguinamento, anche grave.

## 11.6. AOP ed ictus cerebrale

*Roberta Manganaro, Concetta Zito, Marco M Ciccone*

La gestione dell'AOP dipende in prima istanza dal grado di patologia sviluppata, sia in caso di preesistenza al trattamento antitumorale sia in caso di un suo sviluppo secondario. Allo stadio Fontaine I o II, infatti, è necessario che venga effettuato uno stretto controllo dei FRCV ed una valutazione clinico-metabolica periodica<sup>71</sup>. In questi casi è possibile mantenere il trattamento con nilotinib e ponatinib, usualmente a basse dosi. La terapia antiaggregante andrebbe considerata nelle forme sintomatiche<sup>7</sup>. Come atteggiamento prudenziale, stante la frequenza di eventi trombotici specie nei pazienti con FRCV, gli ematologi tendono ad usare ASA 100 mg/die in prevenzione primaria nei pazienti con LMC in terapia con nilotinib e, soprattutto, ponatinib<sup>72</sup>.

La presenza e/o lo sviluppo di una AOP di alto grado pone il problema della possibile interruzione degli inibitori di BCR-ABL più potenti, e cioè nilotinib e ponatinib. In alcuni soggetti è possibile passare a inibitori con migliore profilo di sicurezza vascolare, quali imatinib e bosutinib. In pazienti selezionati con durevole e profonda RM, l'interruzione del trattamento con inibitori di BCR-ABL può essere un'opzione<sup>73</sup>. Comunque, la decisione di interrompere il trattamento antitumorale considerato responsabile deve essere presa dopo discussione multidisciplinare. Ugualmente, la scelta di effettuare una procedura di rivascolarizzazione arteriosa periferica andrebbe individualizzata e discussa collegialmente tra onco-ematologi/oncologi, chirurghi vascolari e cardio-oncologi<sup>7</sup>.

I pazienti che sviluppano un'ischemia cerebrale vanno gestiti secondo le linee guida internazionali<sup>74</sup>. Una valutazione neurologica urgente deve essere effettuata all'inizio della presentazione clinica e completata con l'imaging neuroradiologico, in modo da distinguere un evento ischemico da uno emorragico o da eventuali metastasi cerebrali.

Sebbene i pazienti con cancro non siano di per sé a più alto rischio di emorragia cerebrale quando sottoposti a terapia trombolitica, dobbiamo considerare che pazienti che abbiano sviluppato un ictus ischemico in conseguenza della CHT non sono stati rigorosamente studiati nei trial sulla fibrinolisi. Sicuramente, una bassa conta piastrinica (<100.000) e valori anomali di glicemia (<50 o >400 mg/dl) sono controindicazioni alla terapia fibrinolitica e pazienti con queste caratteristiche possono rappresentare una percentuale non trascurabile in oncologia.

Infine, è importante tenere presente che in tali pazienti la gestione, acuta e a lungo termine, deve tenere conto della prognosi e dell'aspettativa di vita.

# Amiloidosi cardiaca

*Pietro Ameri*

Il paziente con amiloidosi cardiaca può essere portatore di una discrasia plasmacellulare, caratterizzata da iperproduzione di catene leggere delle immunoglobuline che si accumulano nello spazio intercellulare miocardico, sino a causare un fenotipo cardiaco restrittivo.

Talora, l'AL-CA è la prima manifestazione della sottostante malattia ematologica, che, quindi, viene affrontata a seguito della valutazione cardiologica. Più spesso, la diagnosi di mieloma multiplo o di altra malattia plasmacellulare è già nota e l'AL-CA rappresenta una delle presentazioni cliniche. Pertanto, il cardiologo deve tenere presente la possibilità di un tumore ematologico ogni qualvolta sospetti un'amiloidosi cardiaca<sup>75,76,77</sup>.

La diagnosi non-invasiva di AL-CA si basa sul riscontro di sintomi e segni suggestivi, il dosaggio di biomarcatori, l'esecuzione di ETT e/o RMC e, per escludere la più comune amiloidosi cardiaca da transtiretina, la scintigrafia con tracciante scheletrico<sup>78,79,80-83</sup>. I livelli sierici di cTn e PN sono tipicamente elevati, spesso in maniera sproporzionata rispetto all'eventuale DVS all'ETT<sup>78,79</sup>.

La riduzione del GLS del VS, con risparmio delle porzioni apicali, è specifica per l'amiloidosi cardiaca, sebbene non sia utile per distinguere tra AL-CA e amiloidosi da transtiretina. Inoltre, un valore di GLS  $\geq 15\%$  costituisce un predittore indipendente di mortalità nei pazienti con AL-CA<sup>82</sup>. La RMC con mezzo di contrasto permette di confermare la diagnosi, mentre l'assenza di tracciante scheletrico a livello cardiaco in scintigrafia distingue l'AL-CA da quella da transtiretina<sup>80,81</sup>.

Quando gli accertamenti succitati non risultano risolutivi, è indicata la biopsia endomiocardica per l'analisi istologica<sup>78</sup>.

La terapia medica convenzionale per l'IC può essere mal tollerata dal paziente con AL-CA e determinare ipotensione<sup>84,85,86</sup>. Dati osservazionali suggeriscono che gli SGLT2-inibitori possano essere impiegati con sicurezza in soggetti con amiloidosi cardiaca da transtiretina, ma non è dimostrato che ciò valga anche per gli individui con AL-CA.

L'AL-CA è spesso complicata da FA, per la quale la terapia anticoagulante è sempre da considerare, a prescindere dal punteggio CHA2DS2-VA, a causa di un precipuo aumentato rischio trombotico<sup>87</sup>.

La digitale deve essere usata con cautela, perché può accumularsi nel miocardio amiloidotico. La terapia specifica dell'AL-CA è di pertinenza onco-ematologica e comprende l'anticorpo monoclonale daratumumab, gli inibitori del proteasoma ed il trapianto autologo di CSE<sup>88-91</sup>. Osservazioni cliniche, ma non trials clinici controllati randomizzati, suggeriscono anche un ruolo per la doxiciclina nel migliorare la sopravvivenza nei pazienti con AL-CA<sup>92,93</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ameri P, Bertero E, Lombardi M, et al. Ischaemic heart disease in patients with cancer. *Eur Heart J* 2024;45:1209-1223.
2. Mohamed MO, Van Spall HGC, Kontopantelis E, et al. Effect of primary percutaneous coronary intervention on in-hospital outcomes among active cancer patients presenting with ST-elevation myocardial infarction: a propensity score matching analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:829-839.
3. Potts JE, Iliescu CA, Lopez Mattei JC, et al. Percutaneous coronary intervention in cancer patients: a report of the prevalence and outcomes in the United States. *Eur Heart J* 2019;40:1790-1800.
4. Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, et al. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur Heart J* 2020;41:2183-2193.
5. Rohrmann S, Witassek F, Erne P, et al. Treatment of patients with myocardial infarction depends on history of cancer. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7:639-645.
6. Velders MA, Hagstrom E, James SK. Temporal Trends in the Prevalence of Cancer and Its Impact on Outcome in Patients With First Myocardial Infarction: A Nationwide Study. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014383.
7. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-4361.
8. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44:3720-3826.
9. Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology-Part I: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:947-959.
10. Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer* 2007;109:621-627.
11. Iliescu C, Balanescu DV, Donisan T, et al. Safety of Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization in Cancer Patients With Acute Coronary Syndrome and Chronic Thrombocytopenia. *Am J Cardiol* 2018;122:1465-1470.
12. Giza DE, Boccalandro F, Lopez-Mattei J, et al. Ischemic Heart Disease: Special Considerations in Cardio-Oncology. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:37.
13. Prosnitz RG, Hubbs JL, Evans ES, et al. Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer* 2007;110:1840-1850.
14. Ozsoyler I, Yilik L, Bozok S, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery in patients with coronary artery disease and malign neoplasia: results of ten patients and review of the literature. *Heart Vessels* 2006;21:365-367.
15. Schoenmakers MC, van Boven WJ, van den Bosch J, et al. Comparison of on- pump or off-pump coronary artery revascularization with lung resection. *Ann Thorac Surg* 2007;84:504-509.
16. Beavers C.J, Rodgers Jo E, Bagnola A. J et al. Cardio-Oncology Drug Interactions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022;145:e811-e838.
17. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines

- for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;ehae177.
- 18 <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.
  19. Chianca M, Panichella G, Fabiani I, et al. Bidirectional Relationship Between Cancer and Heart Failure: Insights on Circulating Biomarkers. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:1-15.
  20. Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, et al. Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer. *JACC* 2013;62:881-886.
  21. Shah KP, Khan SS, Baldrige AS, et al. Health Status in Heart Failure and Cancer: Analysis of the Medicare Health Outcomes Survey 2016-2020. *JACC Heart Fail* 2023;12.
  22. Meijers WC, De Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res* 2019;115:844-853.
  23. De Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG et al. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:2272-2289.
  24. Finet JE. Management of Heart Failure in Cancer Patients and Cancer Survivors. *Heart Fail Clin* 2017;13:253-288.
  25. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J* 2021;42:3599-3726.
  26. Coles B, Welch CA, Motiwale RS, et al. Acute heart failure presentation, management, and outcomes in cancer patients: a national longitudinal study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2023;12:315-327.
  27. Luis SA, Pellikka PA. Carcinoid heart disease: Diagnosis and management. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab* 2016;30:149-158.
  28. Burke A, Tavora F. The 2015 WHO Classification of Tumors of the Heart and Pericardium. *J. Thora. Oncol* 2016;11:441-452.
  29. De Boer RA, Meijers WC. Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur J Heart Fail.* 2019 Dec;21(12):1515-1525. doi: 10.1002/ejhf.1539.
  30. Ameri P, Canepa M, Anker MS et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail* 2018;20:879-887.
  31. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37:2768-2801.
  32. Gross CP, McAvay GJ, Guo Z, et al. The impact of chronic illnesses on the use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Cancer* 2007;109:2410-2419.
  33. Arnold SV, Jones PG, Allen LA, et al. Frequency of Poor Outcome (Death or Poor Quality of Life) After Left Ventricular Assist Device for Destination Therapy. *Circ Heart Fail* 2016;9.
  34. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561-632.
  35. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844-853.
  36. Kurtz CE, Otto CM. Aortic stenosis: Clinical aspects of diagnosis and management, with 10 illustrative case reports from a 25-year experience. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:349-379.
  37. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005;111:920-925.

38. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-1011.
39. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. JACC* 1997;29:630-634.
40. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *JACC* 1993;21:12-20.
41. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262-2270.
42. Ross J Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38(1 Suppl):61-67.
43. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation- induced valvular heart disease. *Heart* 2016;102:269-276.
44. Donnellan E, Griffin BP, Johnston DR, et al. Rate of progression of aortic stenosis and its impact on outcomes in patients with radiation-associated cardiac disease: A Matched Cohort Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1072-1080.
45. Wang K, Eblan MJ, Deal AM, et al. Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III Non-small-cell lung cancer: Pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70 to 90 Gy. *J Clin Oncol* 2017;35:1387-1394.
46. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-2198.
47. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-1798.
48. Yusuke W, Kozuma K, Hioki H et al. Comparison of Results of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Versus Without Active Cancer. *Am J Cardiol* 2016;118:572-577.
49. Ullah W, Thalambedu N, Zahid S et al. Trends and Outcomes of TAVI and SAVR in Cancer and Noncancer Patients: A Nationwide Analysis. *JACC Adv* 2023;2:100167.
50. Gajanana D, Rogers T, Attaran S et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis and Prior External Chest Radiation. *Cardiovasc Revasc Med* 2019;20:376-380.
51. Khan S, Dani S.S, Hernman J et al. Safety and efficacy of transcatheter edge-to-edge repair (TEER) in patients with history of cancer. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2022;44:101165.
52. Benfari G, Antoine C, Miller WL, et al. Excess mortality associated with functional tricuspid regurgitation complicating heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation* 2019;140:196206.
53. Topilsky Y, Inojosa JM, Benfari G, et al. Clinical presentation and outcome of tricuspid regurgitation in patients with systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2018;39:35843592.
54. Essa H, Dobson R, Lip GYH. Chemotherapy-Induced Arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022;80:531-539.
55. Fradley MG, Beckie TM, Brown SA, et al. Recognition, Prevention, and Management of Arrhythmias and Autonomic Disorders in Cardio-Oncology. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e41-e55.
56. Mohamed MO, Barac A, Contractor T, et al. Prevalence and in-hospital outcomes of patients with malignancies undergoing de novo cardiac electronic device implantation in the USA. *Europace* 2020;22:1083-1096.
57. Ay C, Grilz E, Nopp S, et al. Atrial fibrillation and cancer: prevalence and relative risk from a nationwide study. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;7:100026.

58. Costa TA, Felix N, Clemente M, et al. Safety and efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2024;67:211-219.
59. Kirchhof P, Camm A.J, Goette A et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1305-1316.
60. Lee C, Maan A, Singh JP, et al. Arrhythmias and device therapies in patients with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2021;18:1223-1229.
61. Itzhaki Ben Zadok O, Nardi Agmon IN, Neiman V, et al. Implantable cardioverter defibrillator for the primary prevention of sudden cardiac death among patients with cancer. *Am J Cardiol* 2023;191:32-38.
62. Singh JP, Solomon S.D, Fradley M.G et al. Association of Cardiac Resynchronization Therapy With Change in Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. *JAMA* 2019;322:1799-1805.
63. Indik JH, Gimbel JR, Abe H, et al. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2017;14:e97-e153.
64. Xu B, Wang Y, Tse G, et al. Radiotherapy-induced malfunctions of cardiac implantable electronic devices: A meta-analysis. *Heart Rhythm* 2023;20:689-698.
65. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:632-634.
66. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, et al; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee and Cardio-Oncology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Genomic and Precision Medicine; and the Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-Oncology Drug Interactions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022;145:e811-e838.
67. Muñoz Martín A.J, Jiménez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A et al. TESEO, cancer-associated thrombosis registry from the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol* 2020;22:1423-1424.
68. Becattini C, Cimini LA, Bassanelli G, et al; COPE Investigators. Acute pulmonary embolism and cancer: findings from the COPE study. *Clin Res Cardiol* 2024;113:288-300
69. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
70. Falanga A, Ay C, Di Nisio M et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023;34:452-467.
71. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: The European stroke organization (ESO) the task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European society of cardiology (ESC) and of the European society for vascular surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.
72. Caocci G, Mulas O, Abruzzese E, et al. Arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with ponatinib in the real-life practice are predicted by the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) chart. *Hematol Oncol* 2019;37:296-302.
73. Zito C, Manganaro R, Carerj S, et al. Peripheral Artery Disease and Stroke. *J Cardiovasc Echogr* 2020;30(Suppl 1):S17-S25.
74. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management

of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-e418.

75. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood* 2020;136:2620-2627.
76. Witteles RM, Liedtke M. AL amyloidosis for the cardiologist and oncologist: epidemiology, diagnosis, and management. *JACC CardioOncology* 2019;1:117-130.
77. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 2013;121:5124-5130.
78. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* 2021;23:512-526.
79. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017;135:1357-1377.
80. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, et al. Noncontrast magnetic resonance for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:69-72
81. Jurcuț R, Onciul S, Adam R, et al. Multimodality imaging in cardiac amyloidosis: a primer for cardiologists. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:833-844.
82. Lee Chuy K, Drill E, Yang JC, et al. Incremental value of global longitudinal strain for predicting survival in patients with advanced AL amyloidosis. *JACC CardioOncology* 2020;2:223-231.
83. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2012;26:2317-2325.
84. Eckhert E, Witteles R, Kaufman G, et al. Grading cardiac response in AL amyloidosis: implications for relapse and survival. *Br J Haematol* 2019;186:144-146.
85. Vaxman I, Gertz M. Recent advances in the diagnosis, risk stratification, and management of systemic light-chain amyloidosis. *Acta Haematol* 2019;141:93-106.
86. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, et al. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:351-361.
87. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloid-osis. *JACC* 2019;73:589-597.
88. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, melphalan, and dexamethasone for light-chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2020;38:3252-3260.
89. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBORd for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood* 2020;136:71-80.
90. Huang X, Ren G, Chen W, et al. The role of induction therapy before autologous stem cell transplantation in low disease burden AL amyloidosis patients. *Amyloid* 2021;28:75-83.
91. Barrett CD, Dobos K, Liedtke M, et al. A changing landscape of mortality for systemic light chain amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2019;7:958-966.
92. Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J* 2017;7:e546.
93. Shen K, Fu W, Wu Y, et al. Doxycycline combined with bortezomib- cyclophosphamide- dexamethasone chemotherapy for newly diagnosed cardiac light-chain amyloidosis: a multicenter randomized controlled trial. *Circulation* 2021;145:8-17.



## 12. Popolazioni speciali

*Pietro Ameri, Ines Monte, Piergiuseppe Agostoni, Martino Deidda, Andrea Di Cataldo, Denise Cristiana Faro, Stefano Grosdani, Anna Vittoria Mattioli, Giuseppe Mercurio, Antonio Maria Sammartino, Savina Nodari*

### 12.1. Pazienti con cancro in età giovanile

Dopo gli incidenti, i tumori rappresentano la più frequente causa di morte nell'età compresa tra 0 e 15 anni. Si calcola che in Italia, ogni anno, 130-140 bambini su un milione si ammalano di tumore. Dal momento che la popolazione al di sotto dei 15 anni è tra gli 8 ed i 9 milioni, possiamo calcolare in circa 1.100-1.300 individui il numero annuale complessivo di questi piccoli pazienti nel nostro paese. Tra gli adolescenti, di età tra i 15 e i 19 anni, si contano in Italia circa 800 nuovi malati di tumore per anno; i giovani adulti di età 20-40 anni che si ammalano di cancro in Italia sono circa 2000 per anno.

#### 12.1.1. Tumori e terapie antitumorali in età giovanile

I tumori pediatrici differiscono notevolmente da quelli dell'adulto per le caratteristiche biologiche, la sede di origine e la prognosi. Considerate tali peculiarità e anche per la necessità di monitorare i danni tardivi prodotti dalla CHT e dalla RT, è imperativo che il bambino con malattia neoplastica venga curato in base a protocolli rigorosi ed in centri specializzati di oncologia pediatrica. Occorre che un'equipe polispecialistica, coordinata dall'oncologo pediatra e formata da chirurgo, patologo, radiologo, radioterapista e psicologo sappia affrontare i complessi problemi che questi malati pongono.

Negli anni recenti, il tasso di mortalità infantile per tumore è diminuito in conseguenza del miglioramento delle tecniche diagnostiche e dei progressi della CHT e di altri trattamenti<sup>1</sup>. In Italia, il raggiungimento di questi risultati è stato reso possibile anche dall'istituzione di una rete di 53 centri riuniti nell'Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica (AIEOP). Sulla base di studi multicentrici controllati, l'AIEOP ha approntato protocolli terapeutici multidisciplinari, contribuendo all'ottimizzazione dei processi diagnostici e terapeutici. Nei centri AIEOP vengono curati anche gli adolescenti, fino al compimento dei 18 anni e, presso alcuni, anche giovani adulti, in specie se affetti da tumori propri dell'età pediatrica o adolescenziale, come i tumori primitivi dell'osso.

Tuttavia, in concomitanza con il miglioramento dei tassi di sopravvivenza, è stato osservato un aumento da cinque a sei volte del rischio di MCV, divenute la principale causa di morte per cause non-tumorali in questi pazienti.

In età pediatrica, i tumori di più frequente riscontro sono le leucemie acute (33%), seguite da tumori del sistema nervoso centrale, linfomi non-Hodgkin e di Hodgkin, neuroblastomi, sarcomi dei tessuti molli, tumori ossei, nefroblastoma ed altre

neoplasie più rare, quali retinoblastoma, tumori primitivi del fegato e tumori delle gonadi.

Tra gli adolescenti, i tumori embrionali sono rari, leucemie e linfomi diminuiscono in percentuale rispetto all'età pediatrica, mentre aumentano i casi di tumore osseo e acquisiscono rilevanza i carcinomi, la cui incidenza aumenta poi ulteriormente tra i giovani adulti. Nella maggior parte dei casi, i bambini con malattia neoplastica vengono trattati con farmaci chemioterapici<sup>2</sup>. Considerando il crescente numero di sopravvissuti a tumori pediatrici ed adolescenziali, gli effetti collaterali a distanza delle terapie antineoplastiche assumono un significato notevole. Grande attenzione va, quindi, riservata agli effetti tardivi delle terapie antitumorali, compresa la CTS<sup>3</sup>.

Tra i farmaci chemioterapici con CTS (Tabella 1) si devono annoverare in primo luogo le ANT (doxorubicina, daunoblastina, idarubicina e mitoxantrone), utilizzate nel trattamento di numerose neoplasie pediatriche, in particolare leucemie acute linfoblastiche e mieloidi, neuroblastomi, sarcomi delle parti molli e dell'osso e tumori del rene. Un paziente con leucemia linfoblastica acuta, la più frequente nel bambino, riceve in media una dose di ANT, daunoblastina o doxorubicina, di 240 mg/m<sup>2</sup>; la dose media standard per un osteosarcoma è di 420 mg/m<sup>2</sup>; nel tumore renale pediatrico, cosiddetto tumore di Wilms, i pazienti di stadio 3 e 4 ricevono da 250 a 350 mg/m<sup>2</sup> di doxorubicina.

Ciclofosfamide e ifosfamide vengono utilizzate principalmente nel trattamento della leucemia acuta, del neuroblastoma, dei sarcomi e dei tumori germinali.

I TKI più utilizzati in pazienti pediatrici, adolescenti e giovani adulti sono imatinib, particolarmente per le leucemie croniche e sorafenib per i sarcomi.

In alcuni casi di linfoma di Hodgkin e nei pazienti con metastasi polmonari per qualsiasi neoplasia la CHT viene associata a RT toracica, con maggior rischio di CTS (vedi appresso).

## 12.1.2. CTS acuta ed a medio termine delle terapie antitumorali in età giovanile

La popolazione pediatrica e adolescenziale ha maggiore sensibilità alla CTS da CHT, probabilmente in relazione alla maggiore percentuale di grasso corporeo e, almeno nei bambini, alla minore massa miocardica, con conseguenti livelli più elevati di farmaco<sup>4</sup>. Come nell'adulto, la CTS può manifestarsi in tempi diversi: acuta (<1%), dopo la somministrazione di una singola dose o dopo un ciclo di CHT, *a medio termine o precoce*, entro il primo anno di trattamento (1-18%); *tardiva o cronica*, a distanza di oltre 1 anno, in remissione di malattia e, nei sopravvissuti, anche decenni dopo il trattamento<sup>3,5</sup>.

La maggior parte degli studi sugli effetti del trattamento in ambito pediatrico e adolescenziale si è concentrata sulla CTS tardiva come principale effetto collaterale delle ANT, rilevando segni di malattia cardiaca subclinica in una percentuale variabile fino al 57% dei sopravvissuti e un'incidenza di IC fino al 16%<sup>6-8</sup>.

La CTS acuta è caratterizzata da anomalie della ripolarizzazione ventricolare, allungamento dell'intervallo QT, aritmie sopraventricolari e ventricolari, SCA, pericardite e/o miocardite. D'altra parte, la DVS asintomatica, ad evoluzione verso la cardiomiopatia dilatativa e l'IC, caratterizza generalmente la CTS cronica.

La CTS ad insorgenza acuta da ANT è poco frequente, è dose dipendente, si presenta

**Tabella 1.** Principali terapie antitumorali utilizzate in età giovanile con relative indicazioni e possibilità di CTS

	Tumore	Possibili eventi di CTS
<b>Terapie convenzionali</b>		
<b>ANT</b> Daunorubicina, Doxorubicina Epirubicina, Idarubicina Mitoxantrone	LLA, LMA, neuroblastoma, sarcomi delle parti molli e dell'osso, tumori del rene	DVS, SC, aritmie, CMP, miocardite, pericardite,
<b>Derivati del platino</b> Cisplatino, Carboplatino	neuroblastoma, sarcomi delle parti molli e dell'osso, tumori del rene, tumori germinali, tumori cerebrali	Patologia arteriosa, spasmo coronarico, ipertensione arteriosa, ipertensione o fibrosi polmonare, SC
<b>Agenti alchilanti</b> Ciclofosfamide, Ifosfamide	LLA, LH, neuroblastoma, sarcomi delle parti molli e dell'osso, tumori germinali	DVS, SC, versamento pericardico, trombosi arteriosa, ipertensione o fibrosi polmonare
<b>Alcaloidi della vinca</b> Vinblastina, Vincristina	Neuroblastoma, LLA, sarcoma di Ewing, tumore di Wilms, rhabdomyosarcoma, tumori cerebrali, istiocitosi a cellule di Langerhans, linfomi	DVS, SC, ischemia miocardica
<b>Antimetaboliti</b> 5-fluorouracile, Capecitabina Citarabina, Metotrexate	LLA, LMA, LNH, osteosarcoma, tumori cerebrali, sarcomi delle parti molli e dell'osso	Patologia arteriosa, ischemia miocardica, aritmie, versamento pericardico
<b>Inibitori microtubulari</b> Paclitaxel, Docetaxel	Tumori cerebrali, sarcomi delle parti molli e dell'osso,	DVS, SC, trombosi arteriosa, aritmie, blocco AV, ischemia miocardica
<b>Terapie molecolari mirate Anticorpi monoclonali</b> Bevacizumab, Rituximab, Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Imatinib, Dasatinib, Ponatinib, Nilotinib, Bosutinib, Dabrafenib, Trametinib, Vemurafenib, Bortezomib, Carfilzomib, Gefitinib, Erlotinib Anti-CTLA-4 Anti PD-1/PD-L1 Blinatumomab	La maggior parte delle neoplasie, in prima o ulteriori linee di trattamento	DVS, SC, miocardite, patologia arteriosa, ischemia miocardica e Takotsubo, valvulopatia, versamento pericardico, ipertensione o fibrosi polmonare, aritmie, allungamento QT, trombosi arteriosa, ipertensione arteriosa, pericardite, vasculiti
<b>CAR-T</b>	LLA	DVS, SC
<b>Corticosteroidi</b>	LLA, LH, LNH	aterosclerosi, ipertensione arteriosa
<b>Radioterapia</b>	LH, metastasi polmonari per qualsiasi neoplasia	DVS, SC, arteriopatia, CAD, valvulopatia, versamento pericardico, ipertensione arteriosa, ipertensione o fibrosi polmonare

**DVS:** Disfunzione del ventricolo sinistro, **SC:** scompenso cardiaco, **CMP:** cardiomiopatia, **CAD:** coronaropatia, **AV:** atrioventricolare, **CAR-T:** chimeric antigen receptor T cell, **CTLA-4:** cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, **LH:** linfoma di Hodgkin, **LLA:** leucemia linfoblastica acuta, **LLC:** leucemia linfatica cronica, **LMA:** leucemia mieloide acuta, **LMC:** leucemia mieloide cronica, **LNH:** linfoma non Hodgkin, **NSCLC:** carcinoma polmonare non a piccole cellule, **VEGFR:** recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare, **TKI:** inibitore della tirosin-chinasi.

entro una settimana dalla somministrazione con ipotensione, tachicardia, aritmia, DVS e spesso regredisce interrompendo la terapia. Il mitoxantrone può produrre analoghe manifestazioni. Un aspetto particolare di DVS è quello da terapia con CAR-T, utilizzata per la leucemia linfocitica acuta. Si tratta di una complicanza grave della terapia CAR-T che compare generalmente una settimana dopo l'infusione, più spesso in pazienti che già hanno ricevuto ANT e RT toracica. Si manifesta come una sindrome da rilascio di citochine infiammatorie, caratterizzata da febbre, ipotensione, ipossia, coinvolgimento multiorgano, DVS e SC, e talora mortale. Nella fase acuta può essere necessario l'uso di farmaci inotropi e vasoattivi e il ricovero in terapia intensiva cardiologica. Richiede un monitoraggio attento con ECG, ETT e biomarcatori, anche dopo l'interruzione della terapia, poiché la DVS può permanere a lungo<sup>9</sup>.

Gli ICI possono causare miocardite associata ad alta mortalità, pericardite, vasculite

(particolarmente arterite temporale) e aritmie, parimenti agli agenti alchilanti<sup>9</sup>.

La CTS a breve-medio termine comprende anche aritmie transitorie, generalmente asintomatiche, osservate entro 24 ore dall'infusione, che possono innescarsi su un allungamento del QTc indotto dagli alchilanti e dai derivati del platino; non ne è stata definita la prevalenza<sup>8,10,11</sup>.

Purtroppo, nel bambino e nel giovane non è applicabile la stratificazione del rischio di CTS della terapia antitumorale proposta per l'adulto<sup>3</sup> (vedi Cap. 5). Analisi multivariate evidenziano che i fattori di rischio determinanti CTS, soprattutto tardiva, comprendono fattori dipendenti dal paziente (età <5 anni, sesso femminile, razza africana, trisomia 21, FRCV, pre-esistente MCV) e fattori relativi al trattamento (dose cumulativa di ANT, RT, associazione di CHT, durata della terapia)<sup>10,12,13</sup>. Pertanto, la diagnosi di CTS da trattamento antitumorale si basa sulla clinica e sull'utilizzo di ECG e specifiche metodiche per immagini in funzione della classe di farmaci utilizzata e del tipo di complicanze CV attese. Segni ECG di CTS precoce possono essere considerati una tachicardia a riposo, alterazioni della ripolarizzazione o della conduzione, prolungamento del QTc ed aritmie. L'ETT è la tecnica di imaging più utilizzata per la diagnosi di DVS. In considerazione della scarsa sensibilità della FEVS come parametro precoce di DVS, è preferibile utilizzare il GLS, considerando una sua riduzione maggiore del 15% rispetto al basale come un indicatore precoce di DVS<sup>5</sup>. Altre metodiche di imaging, quali RMC e PET, non sono considerate utili, soprattutto nei bambini più piccoli, per le ovvie difficoltà collaborative. Il dosaggio di cTn e di BNP/NT-proBNP può avere valore complementare all'imaging e un aumento della concentrazione di questi biomarcatori è predittivo di rimodellamento negativo del VS a distanza<sup>16</sup>.

### 12.1.3. Cardioprotezione e trattamento

Per attenuare la CTS mediata dalle ANT, nei pazienti adulti sono state utilizzate strategie di dosaggio alternative, come l'aumento della durata dell'infusione a più di 6 ore, ma non si dispone di dati affidabili applicabili nei pazienti pediatrici. La doxorubicina liposomiale, com'è noto, ha minore CTS, grazie a un'emivita più lunga. Il dexrazoxano è un derivato dell'EDTA che agisce chelando il ferro. Ha avuto una storia travagliata nel suo ruolo di cardioprotettore per la prevenzione della cardiomiopatia associata alla doxorubicina. Approvato nel 2014 per i pazienti pediatrici e adolescenti sottoposti a terapia con ANT, è stato limitato nell'uso dalla segnalata riduzione dell'effetto delle ANT e dalla possibilità di favorire le recidive tumorali. Più recentemente, l'effetto cardioprotettivo del dexrazoxano, dimostrato dal miglioramento della FEVS e dalla riduzione dei livelli di cTn e PN, ha consentito di porre indicazione al suo uso nei bambini sottoposti a una dose cumulativa di ANT superiore a 150 mg/m<sup>2</sup> o a qualsiasi dose di ANT con uso concomitante di RT<sup>14,15</sup>. Le condizioni acute possono richiedere l'uso di farmaci inotropi e vasoattivi e il supporto della terapia intensiva cardiologica. Pur in assenza di LLGG sul trattamento della DVS nei pazienti oncologici pediatrici, è di esperienza comune l'uso di ACE-inibitori a basse dosi, mentre meno frequente è l'associazione di beta-bloccanti e di MRA. Considerando la fragilità dei giovani pazienti, la terapia CV deve essere individualizzata, monitorandone gli effetti clinicamente e con ETT<sup>13,17</sup>.

## 12.1.4. CTS tardiva delle terapie antitumorali in età giovanile

I progressi nei regimi terapeutici multimodali (CHT, RT, chirurgia e immunoterapia), insieme a protocolli di supporto aggressivi, hanno migliorato la sopravvivenza dei pazienti pediatrici, adolescenti e giovani adulti affetti da neoplasie. Prima del 1970, la maggior parte di questi pazienti soccombeva alla malattia primaria, mentre attualmente il tasso di sopravvivenza a 5 anni supera l'80%<sup>18</sup>. Tuttavia, questa sopravvivenza migliorata comporta un aumento del rischio di effetti tardivi gravi e potenzialmente letali<sup>21</sup>.

La CMP rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità tardiva. Si stima che oltre la metà dei sopravvissuti a tumori giovanili abbia ricevuto trattamenti con agenti cardiotossici come ANT ed RT toracica, aumentando il rischio di esiti cardiaci avversi. Studi su ampie coorti rivelano che il 14% dei sopravvissuti esposti a terapie con CTS nell'infanzia presenta FEVS inferiore al 50%<sup>23</sup>. L'incidenza cumulativa di IC nei 40 anni successivi al trattamento è dell'11%, con un rischio sette volte maggiore di mortalità CV rispetto ai coetanei sani<sup>24</sup>. I sopravvissuti hanno un rischio permanentemente aumentato di CMP, senza un plateau nell'incidenza<sup>25</sup>. La CMP in questi pazienti varia da DVS asintomatica a IC avanzata<sup>26,27</sup>.

I pazienti pediatrici sottoposti a dosi elevate di ANT presentano un rischio elevato di sviluppare DVS anche a distanza di 30-40 anni dal trattamento oncologico, con oltre il 50% dei sopravvissuti che mostra un declino subclinico della funzione miocardica e il 16% che sviluppa sintomi di IC, anche per dosaggi bassi (100 mg/m<sup>2</sup>)<sup>19,20</sup>.

È stato osservato che individui sopravvissuti a tumori infantili trattati con ANT mostrano alterazioni ECG, quali onde Q patologiche e ipertrofia del VS, anche a distanza di 20 anni dal trattamento iniziale, predittive di un maggiore rischio di mortalità cardiaca e generale<sup>28</sup>. Rispetto ai controlli sani, i sopravvissuti mostrano una prevalenza maggiore di ipertensione arteriosa, con un'incidenza che aumenta con l'età<sup>29</sup>. I meccanismi coinvolti in questi processi sono complessi e comprendono diversi aspetti dell'anatomia e della funzione cardiaca, inclusi stress ossidativo, disfunzione endocrina e alterazioni vascolari sistemiche associate a ipotiroidismo, fattori psicologici come stress, ansia, depressione e isolamento sociale<sup>30,31</sup>. La disfunzione endoteliale aumenta il rischio di sviluppare ipertensione arteriosa e CAD a lungo termine.

Il rischio di CAD è significativamente aumentato nei sopravvissuti. Lo studio Childhood Cancer Survivor ha rilevato un'incidenza cumulativa di malattia aterosclerotica coronarica del 5.3% a 45 anni nei sopravvissuti<sup>23</sup>. Questo rischio è maggiore nei maschi e aumenta con le dosi di RT toracica<sup>32,33</sup>.

La RT toracica è stata identificata come un importante fattore di rischio per le malattie valvolari, che colpiscono principalmente aorta e mitrale e sono causate dall'irradiazione diretta delle cuspidi valvolari, con ispessimento, fibrosi e calcificazione<sup>33</sup>. Altra complicanza è la pericardite costrittiva cronica, sebbene sia ora rara grazie a dosi di radiazioni più basse e tecniche di radioterapia migliorate<sup>35</sup>.

Infine, la sindrome metabolica è un problema comune tra i sopravvissuti al cancro pediatrico, con una significativa incidenza tra adolescenti e giovani adulti. Il St. Jude's Lifetime Cohort Study ha evidenziato una prevalenza di sindrome metabolica del 31,8% tra i sopravvissuti; questi pazienti avevano rivelato il doppio delle probabilità di anomalie del GLS e di DVS allo screening ecocardiografico<sup>52</sup>.

## 12.1.5. Trattamento

Il trattamento della CTS tardiva si basa principalmente sull'uso di farmaci validati per l'IC in generale, come ACEi e beta-bloccanti.

Gli ACEi, in particolare l'enalapril, hanno dimostrato benefici significativi nei sopravvissuti trattati con alte dosi di ANT, riducendo l'incidenza di eventi cardiaci<sup>47</sup>. Sono utilizzati per ridurre lo stress di parete e migliorare la funzione VS, oltre che per contrastare l'attivazione neuro-ormonale sistemica. Tuttavia, gli effetti a lungo termine non sono del tutto chiari. L'uso di questi farmaci è basato su evidenze derivate principalmente dall'esperienza negli adulti, con dati pediatrici ancora limitati. Sacubitril-valsartan necessita di ulteriori studi per i pazienti pediatrici<sup>48</sup>.

In uno studio multicentrico randomizzato e controllato, basse dosi di carvedilolo, somministrate a sopravvissuti ad alto rischio esposti ad alte dosi di ANT per la prevenzione della CMP e dell'IC, non hanno sortito un significativo miglioramento funzionale rispetto al placebo. Pertanto, l'uso di questo farmaco in prevenzione secondaria nei sopravvissuti esposti precedentemente alle ANT non è ad oggi supportato da evidenze<sup>49</sup>.

I defibrillatori impiantabili e i dispositivi per la risincronizzazione cardiaca sono impiantati come di norma per l'IC, anche se mancano dati specifici sui sopravvissuti al cancro, specialmente nei pazienti pediatrici.

Per pazienti pediatrici selezionati, i risultati a lungo termine del trapianto cardiaco sono comparabili a quelli dei pazienti senza storia oncologica. Tuttavia, vi è una preoccupazione per la possibile recidiva della malattia e l'aumento del rischio di tumori secondari, prevalentemente linfoproliferativi, a causa dell'immunosoppressione post-trapianto<sup>50,51</sup>.

## 12.2. Monitoraggio della CTS a lungo termine

### 12.2.1. CTS tardiva nei sopravvissuti a tumori in età giovanile

La stratificazione del rischio di CTS tardiva nei pazienti che abbiano ricevuto terapie antitumorali in età pediatrica o adolescenziale si basa principalmente sulle dosi cumulative di ANT e RT, poiché questi sono i trattamenti a più alto rischio di effetti collaterali CV tra quelli comunemente somministrati entro i 18 anni di vita. La combinazione di CHT e RT configura il massimo rischio di CTS a lungo termine, in maniera peraltro solo in parte prevedibile a causa della combinazione di danno miocardico, ma possibilmente anche endoteliale microvascolare da parte delle ANT e lesioni attiniche pericardiche e coronariche. In questa evenienza, la sorveglianza deve essere assidua, anche se le indicazioni a lungo termine sono ancora carenti<sup>40</sup>.

Le LLGG sulla cardio-oncologia dell'ESC definiscono il rischio di CTS tardiva nei sopravvissuti a tumori in età giovanile come molto alto, alto, moderato o basso in funzione della quantità di esposizione ad ANT e/o RT con coinvolgimento della regione cardiaca (Tabella 2).

La categoria di pazienti definita a rischio molto alto dovrebbe essere sottoposta a visita CV almeno ogni 2 anni, iniziando entro 1-2 anni dal completamento della terapia antitumorale. Individui che siano stati trattati con dosi inferiori di ANT

**Tabella 2.** Rischio di CTS tardiva nei sopravvissuti a tumori in età giovanile e screening CV

				Rischio di CTS	Tempistica della visita CV con ECO
		Terapia di combinazione			
RT	ANT	RT	ANT		
Dose media sul cuore	Dose cumulativa*	Dose media sul cuore	Dose cumulativa*		
>25 Gy	≥400 mg/m <sup>2</sup>	>15 Gy	≥100 mg/m <sup>2</sup>	molto alto	almeno ogni 2 anni
16-25 Gy	250-399 mg/m <sup>2</sup>	5-15 Gy	≥100 mg/m <sup>2</sup>	alto	ogni 2 anni
5-15 Gy	100-249 mg/m <sup>2</sup>	<5 Gy	≥100 mg/m <sup>2</sup>	moderato	ogni 5 anni
<5 Gy	<100 mg/m <sup>2</sup>			basso	possibile, non raccomandata

Gy, Gray

\* dose di doxorubicina o doxorubicina equivalente.

e/o RT possono essere visitati ad intervalli di tempo più diradati, Ad esempio, qualora l'esposizione sia stata inferiore a 100 mg/m<sup>2</sup> di doxorubicina o doxorubicina equivalente o a 5 Gy di dose media di radiazioni ionizzanti sul cuore, il controllo cardiologico dovrebbe avvenire sulla base del caso specifico e del giudizio medico.

Le soglie di esposizione ad ANT ed RT tali da porre un rischio elevato di CTS a lungo termine sono state definite anche diversamente dalle LLGG dell'ESC, ad esempio come dosi cumulative di doxorubicina o doxorubicina equivalente ≥250 mg/m<sup>2</sup> e/o RT ≥30 Gy<sup>24,36</sup>. È, comunque, consigliato uno screening biennale per i soggetti ad alto rischio<sup>37,39</sup>.

Il rischio di CTS a lungo termine nei sopravvissuti a cancro in età giovanile è amplificato dal sesso femminile, da tratti genetici, dalla presenza di sindrome metabolica e dall'anamnesi di CTS già all'epoca del trattamento<sup>38</sup>. Ulteriori fattori di rischio aggiuntivo descritti sono una terapia somministrata ad un'età inferiore ai 5 anni, la razza afroamericana, la trisomia 21 e MCV preesistenti<sup>41</sup>.

La valutazione per CTS del paziente con pregresso cancro in età giovanile consiste in una visita completa comprensiva di ECG ed ETT, che resta la modalità di riferimento per eseguire tale screening, poiché la manifestazione predominante della CTS tardiva da ANT e/o RT è la DVS. Inoltre, l'ETT può mettere in evidenza valvulopatie ancora non clinicamente apparenti, risultato di una pregressa irradiazione toracica. Al fine di identificare forme iniziali di DVS può essere impiegata l'analisi del GLS<sup>43,44</sup>, nonostante che il rapporto costo/efficacia di questa strategia sia ancora da verificare.

L'integrazione di biomarcatori di danno cardiaco, quali cTn e PN, può ulteriormente facilitare la diagnosi precoce della CTS tardiva nei sopravvissuti a cancro in età giovanile. Altri biomarcatori potrebbero avere un ruolo, come galectina-3 e ST2, associati a infiammazione e rimodellamento cardiaco<sup>42</sup>.

Altre metodiche di diagnostica per immagini, segnatamente ecocardiografia 2D e 3D, ecocardiografia da stress e RMC, rappresentano strumenti da usare in seconda istanza e, ad oggi, in casi selezionati. In particolare, l'accesso alla RMC è limitato da costi e disponibilità. D'altra parte, recenti evidenze ne supportano l'uso per sopravvissuti con FEVS 50%-59% sottoposti a RT con dosi cumulative cardiache superiori a 5 Gy<sup>39</sup>).

La RT toracica comporta anche un rischio aumentato di sviluppare malattia coronarica epicardica (vedi appresso).

A prescindere dalla tempistica e dalla tipologia delle indagini post-terapia, è fondamentale che i soggetti che abbiano ricevuto trattamenti ad alto potenziale di CTS in età giovanile siano educati al perseguimento di uno stile di vita sano con rigoroso controllo dei FRCV<sup>46</sup>.

Le LLGG vigenti raccomandano, in particolare, lo screening per la sindrome metabolica nell'ambito dei programmi di sorveglianza dei sopravvissuti a cancro in età giovanile, con controllo della glicemia a digiuno o dell' HbA1c ogni 2 anni e valutazione annuale di altezza, peso e pressione arteriosa. In una prospettiva olistica di cura, la valutazione e il supporto nutrizionale e psicosociale non devono essere trascurati. Interventi in questi domini hanno un impatto positivo anche sulla gestione dei FRCV e sull'aderenza al monitoraggio medico ed eventuali trattamenti farmacologici CV. È, altresì, cruciale effettuare una visita cardiologica completa con ECG ed ETT nelle donne che intendano intraprendere una gravidanza o, comunque, nel primo trimestre di gestazione<sup>5</sup>.

Strumenti di condivisione dei dati clinici, come sistemi per la condivisione delle informazioni cliniche tra ospedale pediatrico ed ospedale per adulti ed il passaporto oncologico elettronico, permetterebbero di ottimizzare la gestione dei sopravvissuti a cancro giovanile trattati con terapie a rischio di CTS<sup>36,39</sup>.

### **12.2.2. Pazienti con cancro in età adulta**

Il miglioramento della sopravvivenza globale dei pazienti con tumore ha reso attuale anche la problematica del monitoraggio della CTS a lungo termine in individui che abbiano avuto un cancro in età adulta e siano sopravvissuti oltre i 12 mesi dal completamento della terapia oncologica o onco-ematologica. Per alcune categorie di soggetti può essere opportuna una valutazione sistematica, in assenza di sintomi o segni di MCV. Similmente a quanto discusso per i sopravvissuti a tumori in età pediatrica o adolescenziale, questa strategia appare appropriata in caso di pregresso trattamento con ANT e/o RT ad alti dosaggi su un campo comprendente il cuore. Per pazienti che abbiano ricevuto almeno 250 mg/m<sup>2</sup> di doxorubicina o doxorubicina equivalente, almeno 25 Gy di irradiazione cardiaca media, o la combinazione di almeno 100 mg/m<sup>2</sup> di doxorubicina o doxorubicina equivalente e 15-25 Gy di radiazione ionizzante coinvolgente il cuore, una valutazione cardiologica completa con ETT dovrebbe essere considerata 1, 3 e 5 anni dopo il termine della terapia antitumorale e poi ogni 5 anni<sup>5</sup>. La soglia di attenzione sarà maggiore qualora si sia verificata CTS all'epoca del trattamento antineoplastico o concomitino FRCV maggiori o una MCV. Viceversa, le valutazioni saranno meno frequenti in individui che siano stati trattati con ANT e/o RT a dosaggi minori<sup>5</sup>.

I riceventi di trapianto di cellule staminali emopoietiche sono egualmente considerati ad alto rischio di CTS tardiva e l'orientamento generale è che siano valutati ogni 1-3 anni se asintomatici, individualizzando la frequenza del monitoraggio sulla base di condizioni di rischio aggiuntivo, quali elevato profilo di rischio CV o MCV preesistente<sup>53</sup>.

La RT di tumore di testa e collo o del torace, allorché la localizzazione sia tale da imporre che il cuore sia incluso nel campo di irradiazione, predispone allo sviluppo di malattia aterosclerotica<sup>54,55</sup>. Si noti, tuttavia, che l'irradiazione del cuore nei moderni

protocolli di RT toracica, soprattutto per il carcinoma della mammella sinistra, è molto ridotta rispetto a quanto accadeva in passato<sup>56</sup>. In prospettiva, si prevede che ciò esiterà in un decremento della CTS a lungo termine. Per referenza, una dose media di radiazione al cuore superiore a 15 Gy è significativa in termini di rischio di CAD e richiede una valutazione ogni 5-10 anni a partire da 5 anni dalla fine del trattamento<sup>57</sup>.

Stante il rischio di malattia aterosclerotica dei tronchi sovra-aortici o coronarica in soggetti esposti a RT di testa/collo o torace, è mandatoria la ricerca scrupolosa di sintomi o segni di ischemia cerebrale o cardiaca ed è opportuno considerare lo screening strumentale. Tuttavia, non sono disponibili dati sulla base dei quali seguire una tempistica definita. Nel caso della malattia aterosclerotica epicardica, possono essere impiegati TCc o test provocativi per la ricerca di ischemia miocardica inducibile. La TCc offre il vantaggio di produrre un'informazione anatomica, ma non permette di indagare la presenza di malattia del microcircolo coronarico, che è altrettanto descritta in conseguenza della RT, sebbene la prevalenza sia ignota<sup>57</sup>.

Altre terapie antitumorali possono contribuire a vasculopatia a lungo termine. I derivati del platino, utilizzati in particolare per il trattamento dei tumori testicolari, causano danno e disfunzione endoteliale e delle cellule muscolari lisce<sup>58</sup>; gli ICI potrebbero promuovere la progressione dell'aterosclerosi<sup>59</sup>; infine, i farmaci antiandrogeni<sup>60</sup>, gli inibitori dell'aromatasi<sup>61</sup> e nilotinib e ponatinib<sup>62</sup> causano accumulo di tessuto adiposo e/o alterazioni del profilo lipidico e della glicemia. Perciò, un'anamnesi di pregresso trattamento con questi farmaci deve essere tenuta in debito conto.

In conclusione, la prevenzione CV primaria ha un'importanza vitale anche nei sopravvissuti a cancro in età adulta. Gli obiettivi sono applicati empiricamente e sono gli stessi previsti per la popolazione generale, in attesa che siano validati specificamente nella popolazione dei sopravvissuti al cancro.

## 12.3. Riabilitazione del paziente con CTS da terapia antitumorale in età giovanile

### 12.3.1. Premessa

L'intervento riabilitativo rappresenta un processo multidisciplinare essenziale per assistere i pazienti in uno stato temporaneo e reversibile di instabilità clinica, a seguito di un evento cardiologico acuto. La riabilitazione cardiologica adotta un approccio olistico che include il training fisico e la terapia farmacologica, ma anche la promozione di abitudini di vita sane, la gestione e la prevenzione delle comorbidità, nonché l'educazione del paziente e dei suoi caregiver<sup>63</sup>. L'intervento riabilitativo si articola in un piano riabilitativo individuale, volto a ridurre mortalità, comorbidità e disabilità conseguenti alla malattia, supportando, al contempo, il recupero dell'individuo di un ruolo attivo nella società.

I pilastri fondamentali della riabilitazione cardiologica includono a. la valutazione globale del paziente (anamnesi, EO, indagini biochimiche e strumentali), b. la pianificazione di un programma di attività fisica individualizzato sulla base

delle necessità ergonomiche del paziente, in relazione alle sue attività lavorative e ricreative e c. il controllo dei FRCV, inclusi peso corporeo, dieta, salute mentale ed educazione sanitaria.

### 12.3.2. Riabilitazione cardiologica del paziente oncologico

La riabilitazione cardiologica per i pazienti oncologici sta acquisendo sempre più importanza stante il crescente impatto delle MCV nella popolazione oncologica con aspettativa di vita in continuo aumento<sup>64</sup>. Scopo di questo intervento è aiutare a ripristinare l'autonomia fisica pre-terapia, migliorare la capacità aerobica ed anaerobica e prevenire le comorbidità. Studi randomizzati hanno dimostrato che l'esercizio fisico nei pazienti oncologici è sicuro e ben tollerato e può migliorare la capacità funzionale aumentando il picco di  $VO_2$ , preservare la FEVS, prevenire il rimodellamento ventricolare, migliorare le concentrazioni di biomarcatori cardiaci, abbassare la frequenza cardiaca a riposo e ridurre la mortalità CV<sup>64</sup>.

### 12.3.3. Riabilitazione cardiologica nella popolazione pediatrica e adolescenziale

Le evidenze scientifiche sull'utilità e la corretta gestione di un protocollo di riabilitazione cardiologica nei giovani sono scarse e principalmente derivate dalle evidenze presenti per la popolazione adulta, soprattutto per quanto riguarda l'attività fisica. Tuttavia, diversi trial randomizzati hanno dimostrato l'efficacia dell'esercizio

## I pilastri fondamentali della riabilitazione cardiologica

### Valutazione globale del paziente

- Anamnesi
- Esame obiettivo
- Indagini biochimiche
- Indagini strumentali

### Pianificazione di un programma di attività fisica individualizzato

- Necessità ergonomiche del paziente
- Attività lavorative
- Attività ricreative

### Controllo e gestione dei fattori di rischio cardiovascolari

- Peso corporeo
- Dieta
- Salute mentale
- Educazione sanitaria

Figura 1.

fisico nel migliorare parametri cardiaci come la FEVS e vascolari come lo spessore delle tonache arteriose intima e media<sup>66</sup>.

Le attuali LLGG per l'esercizio fisico in oncologia pediatrica raccomandano da 2 a 5 allenamenti aerobici a settimana della durata di 20-70 minuti e 2-3 sessioni a settimana di allenamento anaerobico della durata di 20-30 minuti<sup>66</sup>. È necessario, tuttavia, un approccio più personalizzato per i giovani pazienti oncologici, adattando il programma di esercizio fisico alla capacità funzionale del paziente, stimabile tramite specifici test, tra cui i più comuni sono il CPET massimale ed il test del cammino in 6 minuti, oltre alla valutazione dei rischi personali e del regime di trattamento antineoplastico prescritto. Inoltre, le menomazioni funzionali derivanti dagli effetti correlati al tumore o alla terapia dovrebbero essere affrontate da esperti di fisioterapia e terapia occupazionale, con esercizi personalizzati di conseguenza.

### **12.3.4. Importanza dell'educazione e del supporto psicosociale**

Nel paziente giovane, l'educazione nutrizionale e comportamentale ed il supporto psicosociale sono di particolare importanza. I pazienti sopravvissuti a tumori infantili e giovanili hanno maggiori probabilità di adottare comportamenti non salutari, come l'uso di alcol e tabacco, rispetto ai loro coetanei. Inoltre, è stato dimostrato che i loro livelli di attività fisica diminuiscono dopo il trattamento rispetto all'attività fisica svolta prima della diagnosi e sono inferiori rispetto ai controlli, con un conseguente aumentato rischio di obesità. Gli effetti psicologici legati alla diagnosi di cancro e alle sue conseguenze determinano un aumento dell'incidenza di sintomi depressivi e disturbi da stress post-traumatico, che sono stati correlati a obesità, inattività fisica, variabilità della frequenza cardiaca e mortalità CV<sup>68</sup>.

### **12.3.5. Esercizio fisico come strategia cardioprotettiva**

L'esercizio fisico rappresenta una potenziale e promettente soluzione per mitigare e prevenire gli effetti di CTS delle terapie antitumorali<sup>65</sup>.

Numerosi studi nell'adulto riportano come pazienti con alti livelli di attività fisica pre-diagnosi mostrino un ridotto tasso di mortalità, recidiva e complicanze correlate alla terapia antitumorale ed una maggiore compliance terapeutica. Questo suggerisce l'importanza di un training fisico pre-terapeutico anche nel giovane, al fine di prevenire l'incidenza di CTS, contribuendo a migliorare l'esito complessivo del trattamento oncologico<sup>69</sup>.

## **12.4. La cardio-oncologia nella donna**

### **12.4.1. Rischio di TC-TC e differenze di genere**

Per quanto l'algoritmo diagnostico-terapeutico in ambito di cardio-oncologia non preveda differenze di genere, alcune evidenze segnalano un dimorfismo sessuale della CTS da ANT.

Le ANT possono indurre disfunzione e morte cellulare interferendo con la funzione mitocondriale, la bioenergetica, le vie di segnalazione e l'equilibrio redox<sup>70,71</sup> ed è noto che la maggior parte di questi target presenta dimorfismo sessuale, a diverse

età<sup>72,73</sup>. È importante ricordare che la maggior parte delle pazienti con cancro al seno è in post-menopausa<sup>74</sup>. Esistono anche differenze specifiche per sesso nella farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, escrezione), le quali, influenzando gli effetti collaterali del farmaco, possono produrre importanti conseguenze cliniche. Per esempio, gli uomini hanno una clearance della doxorubicina<sup>75</sup> e dell'epirubicina<sup>76</sup> significativamente più alta rispetto alle donne coetanee.

Studi con modelli animali mostrano che le femmine fertili sviluppano meno cardiomiopatia e nefropatia rispetto ai maschi dopo somministrazione cronica di ANT<sup>77</sup>, ma che tale protezione viene abrogata dall'ovariectomia<sup>77</sup>. D'altra parte, il 17- $\beta$ -estradiolo conferisce protezione contro i danni cardiaci nei ratti ovariectomizzati trattati con adriamicina<sup>78</sup>. Queste evidenze suggeriscono un ruolo protettivo degli ormoni femminili.

Agli studi sperimentali che descrivono la maggiore resistenza delle femmine alla CTS corrispondono gli sporadici dati esposti in precedenza sulle pazienti oncologiche che, al contrario, risultano più suscettibili al danno da doxorubicina. L'apparente paradosso può essere spiegato con la considerazione che sia la giovane età che la menopausa delle pazienti risultano essere i due determinanti più importanti del dimorfismo sessuale osservato in ambito clinico: maggiore suscettibilità delle ragazze prepuberi e delle donne post-fertili. Questi dati sono coerenti con l'assenza di ormoni femminili prima della pubertà femminile e con l'esaurimento della funzione ovarica con il sopraggiungere della menopausa. Pertanto, gli ormoni sessuali femminili confermano la loro attività protettiva nei confronti della CTS della doxorubicina. Inoltre, è probabile che il trattamento con doxorubicina, soprattutto se combinata con altri agenti con CTS come il trastuzumab, causi insufficienza ovarica prematura<sup>79</sup>. Una conferma all'ipotesi dell'aumento di CTS da carenza estrogenica viene da studi su giovani individui sottoposti ad antitumorali per neoplasie ematologiche<sup>80</sup>, tra i quali le ragazze prepuberi sono più passibili di sviluppare CTS precoce o tardiva rispetto ai ragazzi coetanei.

## 12.4.2. Cancro e gravidanza

D'altra parte, le LLGG di cardio-oncologia contemplano la specificità fisiologica femminile della gravidanza, nel cui contesto clinico possiamo individuare due condizioni specifiche: la gravidanza in donne sopravvissute al cancro e la diagnosi di una neoplasia in donne gravide.

### 12.4.2.1. Donne sopravvissute al cancro e gravidanza

In questo setting, le pazienti hanno un rischio aumentato di sviluppare DC-TC, pari a circa l'1.7% in caso di precedente somministrazione di ANT. Fattori di rischio per tale evenienza sono una pregressa CTS (incidenza del 28% con rischio di sviluppare SC aumentato di circa 47 volte), un'età molto bassa al momento della diagnosi (e quindi del trattamento) della neoplasia, il tempo intercorso tra la terapia oncologica e la gravidanza (maggiore intervallo associato a maggiore rischio) e la dose cumulativa di ANT somministrata. La gestione clinica della gravidanza dovrebbe essere affidata ad uno specifico team polispecialistico<sup>81</sup>.

Le LLGG suggeriscono:

- consulenza basale (visita cardiologica, ECG, ETT, biomarker) nelle sopravvissute al cancro e ad alto rischio di DC-TC o che ne abbiano sofferto un progresso episodico.

L'indagine va eseguita preferibilmente prima della gravidanza o, almeno, entro il I trimestre di gestazione, con lo scopo di stratificare il rischio di DC-TC (Classe I) e ripetuta alla 20° settimana;

- consulenza basale opportuna (Classe IIa) nelle pazienti che abbiano ricevuto terapie con CTS, da effettuare prima della gravidanza o entro la 12° settimana (Classe I) e ripetuta alla 20° settimana nelle donne ad alto rischio di CTS (Classe IIa)<sup>81</sup>.

#### ***12.4.2.2. Diagnosi di neoplasia e gravidanza***

La diagnosi di neoplasia durante la gravidanza ha un'incidenza di circa 1 caso ogni 1000 gravidanze; i tumori più frequentemente diagnosticati sono il K della mammella, il melanoma ed i tumori della cervice uterina<sup>82</sup>.

Le LLGG raccomandano che le donne gravide che necessitino di terapia antineoplastica vengano seguite da uno specifico team multidisciplinare e che un'eventuale terapia con CTS venga preceduta da una valutazione cardiologica (visita completa, ECG, ETT; Classe I). Sarebbe opportuno che tale valutazione venisse ripetuta mensilmente o bimestralmente (Classe IIa).

La valutazione della cTnI al basale e durante la somministrazione della terapia con ANT dovrebbe essere tenuta in considerazione (Classe IIb)<sup>81</sup>.

La chemioterapia va evitata nel I trimestre e dovrebbe essere effettuata tra la 14a e la 34° settimana, così da consentire una finestra temporale di almeno 3 settimane tra l'ultima somministrazione del farmaco antitumorale ed il parto<sup>82-84</sup>. Per quanto riguarda le classi di farmaci da utilizzare, sono consentiti i taxani, le ANT, i composti del platino, l'etoposide e la bleomicina, mentre andrebbero evitate, in quanto controindicate, le terapie a target, per mancanza di dati relativi al loro utilizzo in gravidanza, i VGEFi ed i composti antiangiogenici. Tutti i farmaci utilizzabili andrebbero dosati in base al peso corporeo attuale della paziente<sup>85,86</sup>.

Le comorbidità eventualmente associate e le complicanze possibilmente secondarie alla chemioterapia vanno gestite in base alle specifiche raccomandazioni<sup>87</sup> delle LLGG sulle MCV in gravidanza.

## BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. Linee guida/Consensus. <https://www.aieop.org/web/operatori-sanitari/linee-guida-consensusum>.
2. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):155-66.
3. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J* 2020;41:1720-9.
4. Screever EM, Meijers WC, Moslehi JJ. Age-Related Considerations in Cardio-Oncology. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2021;26:103-113.
5. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-4361.
6. Lefrak, E.A.; Pit'ha, J.; Rosenheim, S.; et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-314.
7. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, et al. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13:819-29.
8. Chow EJ, Leger K; Bhatt NS, et al. Paediatric cardio-oncology: Epidemiology, screening, prevention, and treatment. *Cardiovasc Res* 2019;115,922-934.
9. Shalabi H, Sachdev V, Kulshreshtha A, et al. Impact of cytokine release syndrome on cardiac function following CD19 CAR-T cell therapy in children and young adults with hematological malignancies. *J Immunother Cancer* 2020;8:e001159.
10. Kouwenberg J, van Dalen EC, Feijen EA, et al. Acute and early-onset cardiotoxicity in children and adolescents with cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 2023;23:866.
11. Alexandre J, Molsehi JJ, Bersell KR, et al. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacol Ther* 2018;189:89-103.
12. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: Retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009;339:b4606.
13. Antoniadis K, Thomaidis N, Nihoyannopoulos P, et al. Prognostic Factors for Cardiotoxicity among Children with Cancer: Definition, Causes, and Diagnosis with Omics Technologies. *Diagnostics* 2023;13:1864.
14. Shaikh F, Dupuis LL, Alexander S, et al. Cardioprotection and Second Malignant Neoplasms Associated with Dexrazoxane in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Natl Cancer Inst* 2015;108:djv357.
15. Lipshultz SE, Franco VI, Salian SE, et al. Dexrazoxane for reducing anthracycline-related cardiotoxicity in children with cancer: An update of the evidence. *Prog. Pediatr. Cardiol.* 2014;36,:39-49.
16. Lipshultz SE, TL Miller, RE Scully, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: Associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:1042-1049.
17. Brickler M, Raskin A, Ryan TD. Current State of Pediatric Cardio-Oncology: A Review. *Children* 2022;9:127.
18. Ryan T.D, Border WL, Baker-Smith C, et al. The landscape of cardiovascular care in pediatric

cancer patients and survivors: A survey by the ACC Pediatric Cardio-Oncology Work Group. *Cardio-Oncology* 2019;5:16

19. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
20. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG et al. Clinical Ascertainment of Health Outcomes Among Adults Treated for Childhood Cancer. *JAMA* 2013;309:2371-2381.
21. Bennati E, Castaldi B, Derchi ME, et al. [Italian Society of Pediatric Cardiology (SICP) position paper on the prevention, diagnosis, treatment and follow-up of cardiotoxicity in pediatric patients with cancer]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2024;25:453-463.
22. Prasad M, Bhatia S, Arora RS. The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers Version 6. *Indian Pediatr* 2024;61:380-382.
23. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2014;32:1218-27.
24. Armenian SH, Gelehrter SK, Vase T, et al. Screening for Cardiac Dysfunction in Anthracycline-Exposed Childhood Cancer Survivors. *Clinical Cancer Research* 2014;20:6314-6323.
25. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015;33:394-402.
26. Sara JD, Toya T, Taher R, et al. Asymptomatic Left Ventricle Systolic Dysfunction. *European Cardiology Review* 2020;15:e13 2020.
27. Wang X, Sun CL, Quiñones-Lombraña A, et al. CELF4 Variant and Anthracycline-Related Cardiomyopathy: A Children's Oncology Group Genome-Wide Association Study. *J Clin Oncol* 2016;34:863-870.
28. Mulrooney DA, Soliman EZ, Ehrhardt MJ, et al. Electrocardiographic abnormalities and mortality in aging survivors of childhood cancer: A report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Am Heart J* 2017;189:19-27.
29. Taghdiri A. Anthracycline-induced hypertension in pediatric cancer survivors: unveiling the long-term cardiovascular risks. *Egypt Heart J* 2024;76:71.
30. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart* 2018;104:971-977.
31. Antoniak S, Phungphong S, Cheng Z, et al. Novel Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiovascular Toxicity: A Focus on Thrombosis, Cardiac Atrophy, and Programmed Cell Death. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2022;8.
32. Van der Pal HJ, van Dijk IW, Geskus RB, et al. Valvular Abnormalities Detected by Echocardiography in 5-Year Survivors of Childhood Cancer: A Long-Term Follow-Up Study. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* 2015;91:213-222.
33. Chow EJ, Chen Y, Hudson MM, et al. Prediction of Ischemic Heart Disease and Stroke in Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:44-52.
34. Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, Diagnosis, and Management of Radiation-Associated Cardiac Disease: JACC Scientific Expert Panel. *JACC* 2019;74:905-927.
35. Carlson RG, Mayfield WR, Normann S, et al. Radiation-Associated Valvular Disease\*. *Chest* 1991;99:538-545.
36. Liu ZY, Wang YG, Huang XB, et al. Development and Validation of a Diagnostic Nomogram to Predict the Anthracycline-Induced Early Cardiotoxicity in Children with Hematological Tumors. *Cardiovasc Toxicol* 2022;22:802-812.
37. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of

Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet Oncology* 2015;16:e123-e136.

38. Leerink JM, de Baat EC, Feijen EAM, et al. Cardiac Disease in Childhood Cancer Survivors: Risk Prediction, Prevention, and Surveillance: JACC CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* 2020;2:363-378
39. Aziz-Bose R, Margossian R, Ames BL, et al. Delphi Panel Consensus Recommendations for Screening and Managing Childhood Cancer Survivors at Risk for Cardiomyopathy. *JACC: CardioOncology* 2022;4:354-367.
40. Ehrhardt MJ, Leerink JM, Mulder RL, et al. Systematic review and updated recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2023;24:e108-e120.
41. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, et al. Cardiovascular Manifestations From Therapeutic Radiation: A Multidisciplinary Expert Consensus Statement From the International Cardio-Oncology Society. *JACC CardioOncol* 2021;3:360-380.
42. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2012;5:596-603.
43. Moslehi JJ, Witteles RM. Global Longitudinal Strain in Cardio-Oncology. *JACC* 2021;77:402-404.
44. Stoodley PW, Richards DAB, Meikle SR, et al. The potential role of echocardiographic strain imaging for evaluating cardiotoxicity due to cancer therapy. *Heart, Lung and Circulation* 2011;20:3-9.
45. Hegazy M, Ghaleb S, Das BB. Diagnosis and Management of Cancer Treatment-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure in Children. *Children* 2023;10:149.
46. Hudson MM, Bhatia S, Casillas J, et al. Long-term Follow-up Care for Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Survivors. *Pediatrics* 2021;148.
47. Gupta V, Kumar Singh S, Agrawal V, et al. Role of ACE inhibitors in anthracycline-induced cardiotoxicity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27308.
48. Martín García A, Mitroi C, Mazón Ramos P, et al. Estratificación, monitorización y control del riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer. Documento de consenso de SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AEEC y AECC. *Revista Española de Cardiología* 2021;74:438-448.
49. Armenian SH, Hudson MM, Lindenfeld L, et al. Effect of carvedilol versus placebo on cardiac function in anthracycline-exposed survivors of childhood cancer (PREVENT-HF): a randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Oncol.* 2024;25:235-245.
50. Mangat JS, Rao K, Kingston J, et al. Early pediatric anthracycline cardiotoxicity: managed by serial heart and bone marrow transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:658-660.
51. Menon NM, Katsanis E, Khalpey Z, et al. Pediatric secondary chronic myeloid leukemia following cardiac transplantation for anthracycline-induced cardiomyopathy. *Pediatric Blood & Cancer* 2015;62:166-168.
52. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results From the St. Jude Lifetime Cohort Study. *JACC* 2015;65:2511-2522.
53. Hayek SS, Zaha VG, Bogle C, et al. Cardiovascular Management of Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: From Pretransplantation to Survivorship: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2024;149:e1113-e1127.
54. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-998.

55. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:235-243.
56. Patel CG, Peterson J, Aznar M, et al. Systematic review for deep inspiration breath hold in proton therapy for mediastinal lymphoma: A PTCOG Lymphoma Subcommittee report and recommendations. *Radiother Oncol* 2022;177:21-32.
57. Ameri P, Bertero E, Lombardi M, et al. Ischaemic heart disease in patients with cancer. *Eur Heart J*. 2024;45:1209-1223.
58. Lubberts S, Groot HJ, de Wit R, et al. Cardiovascular Disease in Testicular Cancer Survivors: Identification of Risk Factors and Impact on Quality of Life. *J Clin Oncol* 2023;41:3512-3522.
59. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation* 2020;142:2299-2311.
60. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181:1998-2006.
61. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganim N, et al. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women With Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Circulation* 2020;141:549-559.
62. Racil Z, Koritakova E, Sacha T, et al. Insulin resistance is an underlying mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy. *Am J Hematol* 2018;93:E342-E345.
63. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update - A sci. statement from the Am. Heart Assoc. exercise, cardiac rehabilitation, and prevention comm., the council on clinical cardiology; the councils on cardiovascular nursing, epidemiology and prevention, and nutrition, physical activity, and metabolism; and the Am. Assoc. of Cardiovasc. and Pulmonary Rehabil. *Circulation* 2007;115.
64. Elad B, Habib M, Caspi O. Cardio-Oncology Rehabilitation—Present and Future Perspectives. Vol. 12, *Life*. 2022.
65. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37.
66. Kendall SJ, Langley JE, Aghdam M, et al. The Impact of Exercise on Cardiotoxicity in Pediatric and Adolescent Cancer Survivors: A Scoping Review. *Current Oncology* 2022;29.
67. Berkman AM, Lakoski SG. Treatment, behavioral, and psychosocial components of cardiovascular disease risk among survivors of childhood and young adult cancer. *J Am Heart Ass* 2015;4.
68. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31.
69. Cannioto RA, Hutson A, Dighe S, et al. Physical activity before, during, and after chemotherapy for high-risk breast cancer: Relationships with survival. *J Natl Cancer Inst* 2021;113.
70. Tocchetti CG, Cadeddu C, Di Lisi D, et al. From Molecular Mechanisms to Clinical Management of Antineoplastic Drug-Induced Cardiovascular Toxicity: A Translational Overview. *Antioxid Redox Signal* 2019;30:2110-2153.
71. Mele D, Nardozza M, Spallarossa P, et al. Current views on anthracycline cardiotoxicity. *Heart Fail Rev*. 2016;21:621-34.
72. Malorni W, Campesi I, Straface E, et al. Redox features of the cell: a gender perspective. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9:1779-1801.
73. Vijay V, Han T, Moland CL, et al. Sexual dimorphism in the expression of mitochondria-related genes in rat heart at different ages. *PLoS One*. 2015;10:e0117047.

74. Caram MEV, Guo C, Leja M, et al. Doxorubicin-induced cardiac dysfunction in unselected patients with a history of early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:163-172.
75. Dobbs NA, Twelves CJ, Gillies H, et al. Gender affects doxorubicin pharmacokinetics in patients with normal liver biochemistry. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;36:473-476.
76. Wade JR, Kelman AW, Kerr DJ, et al. Variability in the pharmacokinetics of epirubicin: a population analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;29:391-395.
77. Zhang J, Knapton A, Lipshultz SE, et al. Sex-related differences in mast cell activity and doxorubicin toxicity: a study in spontaneously hypertensive rats. *Toxicol Pathol* 2014;42:361-75.
78. Muñoz-Castañeda JR, Montilla P, Muñoz MC, et al. Effect of 17-beta- estradiol administration during adriamycin-induced cardiomyopathy in ovariectomized rat. *Eur J Pharmacol* 2005;523:86-92.
79. Schmidt KT, Andersen CY; ISFP Practice Committee. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29:473-477.
80. Lipshultz SE, Sambatakos P, Maguire M, et al. Cardiotoxicity and cardioprotection in childhood cancer. *Acta Haematol.* 2014;132:391-9.
81. Peccatori FA, Azim JA, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:160-170
82. Cubillo A, Morales S, Goñi E, et al. Multidisciplinary consensus on cancer management during pregnancy. *Clin Transl Oncol* 2021;23:1054-1066.
83. Silverstein J, Post AL, Chien AJ, et al. Multidisciplinary management of cancer during pregnancy. *JCO Oncol Pract* 2020;16:545-557.
84. Amant F, Berveiller P, Boere IA, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol* 2019;30:1601-1612.
85. Dunleavy K, McLintock C. How I treat lymphoma in pregnancy. *Blood* 2020;136:2118-2124.
86. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JV, Bauersachs J, et al, ESC Scientific Document Group, 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J* 2018;39:3165-3241.



# 13. Tumori cardiaci e versamento pericardico

C13

*Pietro Ameri, Federica Ilardi, Ciro Santoro, Martina Setti*

## 13.1. I tumori cardiaci.

Le masse intracardiache costituiscono uno scenario complesso, sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico. Nella maggior parte dei casi si manifestano in forma asintomatica e sono riscontrate incidentalmente durante indagini CV di routine; più di rado si accompagnano a sintomi CV aspecifici come dispnea o palpitazione.

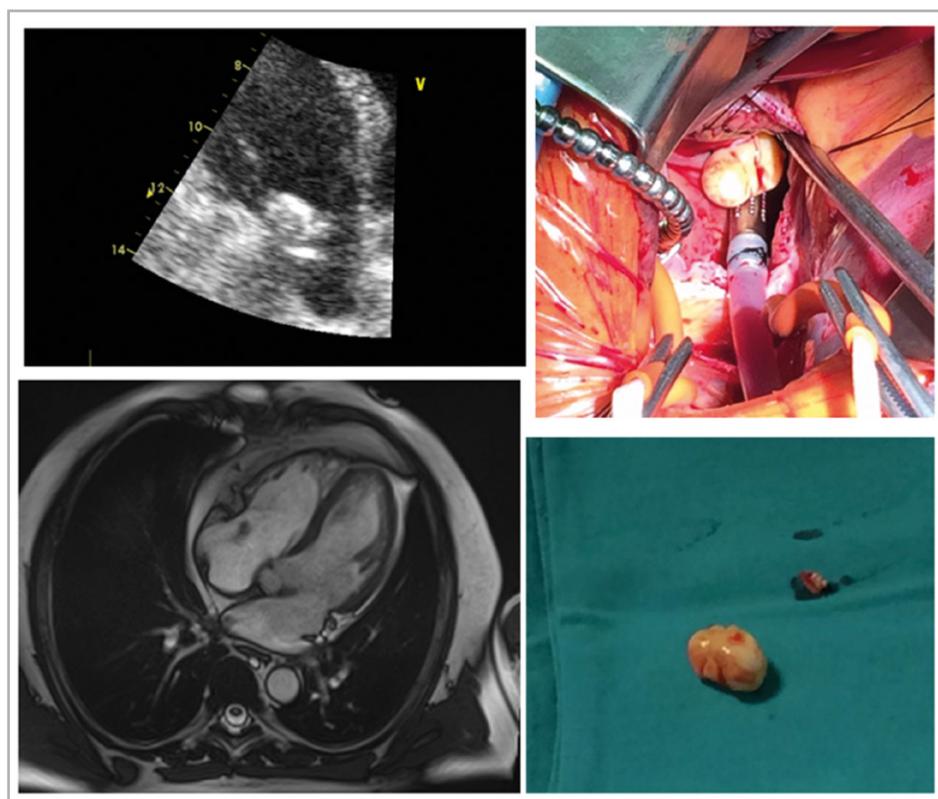
La diagnosi più probabile in presenza di masse endocavitari cardiache è di apposizioni trombotica o endocardite. Il 90% dei tumori primitivi del cuore escissi chirurgicamente o per via percutanea è benigno, per lo più mixomi. I restanti tumori benigni in ordine decrescente di frequenza sono fibroelastomi (26%), fibromi (6%), lipomi (4%) e altri, tra cui emangiomi, teratomi, e rhabdomiomi<sup>1</sup>. Nel restante 10% dei casi, i tumori intracardiaci sono maligni, prevalentemente varianti di sarcomi ed in minor misura linfomi<sup>1</sup>. L'infiltrazione tumorale miocardica e pericardica è di solito secondaria<sup>2</sup>. In analisi di autopsie di pazienti oncologici, il coinvolgimento cardiaco è stato riscontrato in circa il 20% dei casi<sup>3</sup>. L'infiltrazione secondaria può avvenire mediante estensione diretta del tumore o per migrazione per via linfatica, venosa o arteriosa. Le fonti più comuni di metastasi cardiache sono rappresentate dai carcinomi del polmone, della mammella, dell'esofago, dello stomaco e del rene, dal melanoma e da linfomi e leucemie. L'origine intracardiaca di un tumore (tumore primitivo del cuore) può essere sospettata sulla base di alcune caratteristiche, come l'età di presentazione, la sede e i reperti alle metodiche di diagnostica per immagini. Ad esempio, i tumori cardiaci che si presentano durante l'infanzia sono più comunemente i rhabdomiomi ed i fibromi. I tumori che più frequentemente interessano le camere atriali sono i mixomi (perlopiù sul versante sinistro del setto interatriale) ed i sarcomi. I rhabdomiomi ed i fibromi sono generalmente localizzati nei ventricoli, mentre i fibroelastomi papillari originano più spesso dal tessuto valvolare endocardico. Il quadro clinico è spesso determinato dalla sede del tumore piuttosto che dalle sue caratteristiche istologiche. Le masse neoplasiche, sia benigne che maligne, possono infiltrare il miocardio, determinando alterazioni della contrattilità, disfunzioni valvolari, disturbi del sistema di conduzione ed altre aritmie. Tra le complicanze più comuni si riscontrano l'embolizzazione tumorale, che si verifica in un quarto dei casi e la cui probabilità è influenzata da caratteristiche strutturali ed anatomiche del tumore stesso. I tumori cardiaci più frequentemente associati ad embolizzazione sono quelli localizzati in atrio sinistro o sul tessuto valvolare aortico<sup>4</sup>, o quelli particolarmente mobili o con porzioni friabili<sup>4</sup>. Talora, alcuni tumori, come i mixomi, possono produrre sintomi sistemici quali febbre, malessere, fatica, rash cutanei, artralgia e perdita di peso.

### 13.1.1. Tumori cardiaci primitivi benigni

Il mixoma cardiaco è il più frequente tumore primitivo cardiaco benigno. Esso si presenta in forma isolata e si riscontra nella maggior parte dei casi nelle camere atriali, generalmente lungo il bordo tra il setto interatriale e la fossa ovale<sup>5</sup>, in circa il 75 % dei casi in prossimità del versante sinistro del setto interatriale e nel 15-20% in cavità atriale destra. L'incidenza è maggiore tra la terza e la sesta decade di età, prevalentemente nel sesso femminile. Il mixoma cardiaco può anche insorgere nell'ambito del complesso di Carney (lentigini, tumori endocrini, mixomi multipli); in questo contesto, possono essere interessate fasce di età più basse e possono essere osservate localizzazioni atipiche, con alti tassi di recidiva dopo la resezione chirurgica<sup>6</sup>. Le caratteristiche morfologiche più comuni del mixoma cardiaco sono l'aspetto polipoide con peduncolo sottile e superficie regolare, con dimensioni che possono raggiungere i 15 cm di diametro.

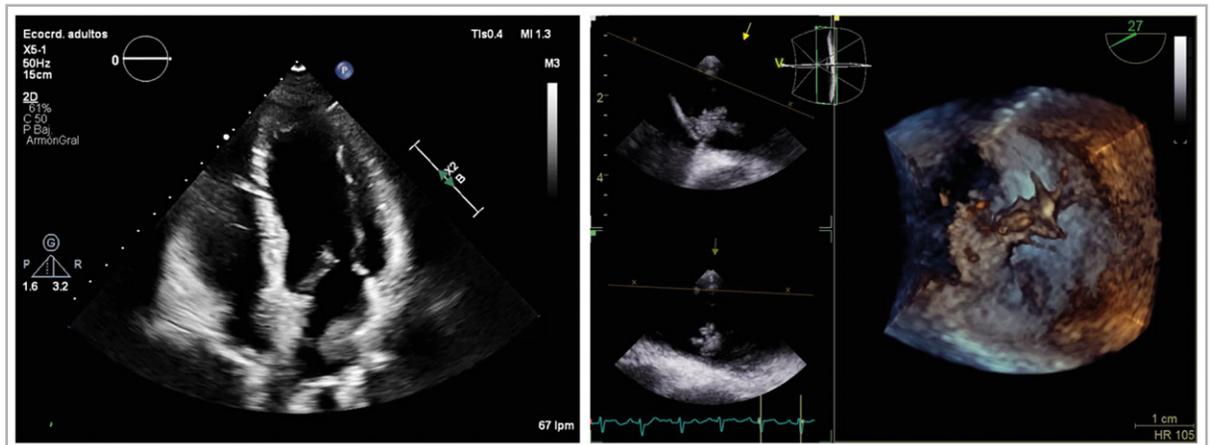
Ad eccezione delle forme papillari o villose, il mixoma si presenta di forma compatta e raramente si frammenta, con composizioni cistiche, necrotiche ed emorragiche e raramente con calcificazioni (Figura 1).

Il fibroelastoma papillare è, di solito, di piccole dimensioni (<1 cm), isolato, peduncolato e con morfologia filiforme. Generalmente origina dal tessuto endocardico valvolare. Rappresenta uno dei più frequenti tumori cardiaci valvolari<sup>7</sup>. Il fibroelastoma può



**Figura 1.** Mixoma atriale destro in prossimità del piano tricuspидale. Il pannello di sinistra contiene immagini in ecocardiografia (massa iperecogena, in alto) e in RMC (in basso). Il pannello di destra mostra una fotografia dell'escissione cardiocirurgica mediante esposizione della camera atriale destra ed il reperto post-operatorio.

interessare tutte le età, ma si osserva più spesso tra la quarta e l'ottava decade, indipendentemente dal sesso. Fattori associati a questa neoplasia includono la cardiomiopatia ipertrofia ostruttiva, la RT, la chirurgia ed il trauma<sup>1</sup>. Il fibroelastoma papillare è, perlopiù, asintomatico, ma comporta un rischio di embolizzazione di frammenti o di materiale trombotico ad essa sovrapposto proporzionato alla sua grandezza (Figura 2).



**Figura 2.** A sinistra: fibroelastoma adeso al legamento di Marshall [Coumadin's ridge] in atrio sinistro. A destra: ricostruzione tridimensionale di ETE, che evidenzia un fibroelastoma del setto interatriale.

I lipomi rappresentano meno del 5% dei tumori intracardiaci primitivi e sono costituiti da accumuli incapsulati di cellule adipose, che spesso hanno origine sul versante epicardico e crescono nello spazio pericardico. La controparte subendocardica ha aspetto sessile e piccole dimensioni, raramente protrudendo nelle camere cardiache. I lipomi cardiaci possono determinare effetto massa sul miocardio e sul sistema di conduzione, causando blocchi di conduzione e tachiaritmie. Il lipoma è difficilmente distinguibile dall'ipertrofia lipomatosa del setto, che, tuttavia, resta confinata a livello del setto interatriale, risparmiando la membrana della fossa ovale, con tipico aspetto a manubrio.

Durante l'infanzia, i rabdomiomi rappresentano le neoplasie cardiache più frequenti, molto spesso diagnosticati nel primo anno di età<sup>5</sup>. Crescono nel contesto della parete ventricolare o sulle valvole atrioventricolari e sono generalmente multipli, contenenti cellule striate miocardiche. Spesso i rabdomiomi sono associati a quadri sindromici come la sclerosi tuberosa, sindrome a trasmissione ereditaria autosomica dominante caratterizzata da amartomi, epilessia e lesioni cutanee caratteristiche. Possono avere dimensioni molto variabili, da millimetri ad alcuni centimetri e l'aspetto è talvolta peduncolato. Una caratteristica peculiare dei rabdomiomi è la regressione in dimensioni e numero nella maggior parte dei pazienti al di sotto di 4 anni, rendendo rara la necessità di escissione chirurgica.

I fibromi sono i tumori cardiaci secondi per frequenza nell'infanzia. Anch'essi sono riscontrati più spesso nelle pareti ventricolari, ma, a differenza dei rabdomiomi, sono costituiti da fibroblasti e non regrediscono. Si presentano isolati e possono

raggiungere grandi dimensioni, con nuclei interni calcifici. I fibromi cardiaci possono manifestarsi nell'ambito della sindrome di Gorlin, autosomica dominante e caratterizzata da basaliomi, cisti della mandibola, anomalie scheletriche e tendenza a sviluppare neoplasie negli organi solidi<sup>5</sup>.

### **13.1.2. Tumori cardiaci primitivi maligni**

I tumori maligni primitivi del cuore sono particolarmente rari, costituendo circa il 15% dei tumori cardiaci primitivi. Nel 95% dei casi sono rappresentati da sarcomi<sup>5</sup>. Il restante 5% è dato da linfomi cardiaci e mesoteliomi, ripresi anche nella successiva sezione sul versamento pericardico.

I sarcomi interessano, perlopiù, le fasce di età tra la terza e la quinta decade e sono equamente distribuiti tra uomini e donne. Da un punto di vista istopatologico, l'angiosarcoma è il sottotipo più frequente, localizzato in genere in atrio destro o lungo il pericardio. Altri istotipi sono il rhabdomyosarcoma, il fibrosarcoma, l'istiocitoma fibroso maligno e l'osteosarcoma, che con hanno siti di sviluppo preferenziali. Tali sottotipi sono difficilmente distinguibili mediante diagnostica non invasiva, ma va tenuto presente che questa discriminazione ha modeste implicazioni in termini di prognosi. I sarcomi cardiaci si localizzano generalmente nelle camere sinistre e hanno decorso clinico rapidamente progressivo, con aspettativa di vita media di un anno dalla diagnosi.

Come per i tumori benigni, le manifestazioni cliniche dei tumori cardiaci primitivi maligni sono aspecifiche e comprendono SC destro, versamento pericardico e ostruzione della vena cava. I sarcomi primitivi del cuore possono anche determinare ostruzione del tratto di efflusso del VS. Nonostante la prognosi infausta, l'asportazione chirurgica dei sarcomi prolunga la sopravvivenza di circa un anno<sup>3</sup>.

### **13.1.3. Diagnostica per immagini multimodale dei tumori cardiaci**

L'ETT rappresenta la tecnica diagnostica per immagini principale per l'iniziale identificazione e la diagnosi dei tumori cardiaci, grazie alla facilità d'uso e all'ampia disponibilità. Ulteriori vantaggi offerti da questa metodica sono il non utilizzo di radiazioni ionizzanti, la trasportabilità, l'esecuzione in tempo reale e la capacità di visualizzare anomalie strutturali e discernere eventuali effetti emodinamici e valvolari. La risoluzione dell'ecocardiografia è di circa 2 mm ed inferiore per le sonde transesofagee da 5 MHz, consentendo di rilevare masse molto piccole (ad esempio, le escrescenze di Lambd).

In presenza di un tumore cardiaco, l'ETT fornisce importanti informazioni: dimensioni, natura (aspetto solido vs cistico), forma, grado di mobilità indipendente e friabilità, sito e modalità di impianto, estensione dell'invasione miocardica, endocardica o pericardica. Eventuali calcificazioni e degenerazione cistica possono essere visualizzate rispettivamente come aree iperecogene ed ipoecogene. L'operatore deve essere sempre attento a distinguere artefatti ecografici da vere masse cardiache. Un'attenta valutazione ecocardiografica, con diversi approcci e in diverse sezioni, talora includendo anche l'ETE, ha lo scopo di:

- orientare la diagnosi verso tumore o altra patologia (ad esempio endocardite) o variante anatomica del normale;

- identificare la sede di impianto del tumore;
- escludere la presenza di masse multiple
- valutare un eventuale coinvolgimento di lembi valvolari;
- valutare un'eventuale ostruzione funzionale.

L'ostruzione del flusso valvolare o della vena cava può essere valutata qualitativamente mediante color Doppler come aumento della velocità di picco al Doppler spettrale e turbolenza al color<sup>5</sup>. Tale evenienza è molto frequente in presenza di mixoma atriale sinistro, che durante la diastole prolassa attraverso l'anulus mitralico in VS, causando steno-insufficienza mitralica. L'aspetto ecocardiografico di questa entità è così patognomonico che di solito non sono necessarie ulteriori indagini prima della resezione chirurgica. In caso di tumore atriale destro, invece, è essenziale esplorare le vene cave per stabilire se il tumore sia autoctono oppure l'estensione di un tumore o di una massa trombotica neoplastica extra-cardiaci. Deve essere ispezionata anche l'arteria polmonare per escludere ostruzioni al flusso, specie in presenza di tumori maligni in atrio destro, dotati di elevato potenziale embolico.

Il coinvolgimento dei lembi valvolari è tipico dei fibroelastomi papillari, che appaiono solitamente come strutture filamentose o amorfe iperecogene, che ondeggiano e prolassano mimando una vegetazione valvolare. Differentemente da queste ultime, però, tendono a localizzarsi sul lato a valle della valvola (lato ventricolare della valvola mitrale, lato aortico della valvola aortica)<sup>8</sup>. L'aspetto istologico è molto simile a quello delle escrescenze di Lambl, più piccole, che possono essere osservate su valvole normali negli adulti più anziani. Questo tipo di tumori sono meglio studiati con l'ETE.

L'ecocardiografia è utile anche nel monitorare la crescita e la ricorrenza dei tumori cardiaci.

Oltre all'imaging bidimensionale, tecniche avanzate di ecocardiografia possono essere particolarmente utili in scenari specifici. L'ecocardiografia 3D è utile per valutare in tempo reale le dimensioni, la localizzazione e i siti di inserzione delle masse intracavitari<sup>5</sup>. Il contrasto ecocardiografico intravenoso può essere utile per visualizzare un tumore debolmente ecogeno o per definire i bordi endocardici delle masse in casi tecnicamente difficili. Un uso più sofisticato del contrasto ecocardiografico consente di determinare se un tumore sia neo-vascularizzato e, quindi, più probabilmente maligno: nella fase di contrastografia delle pareti ventricolari i tumori maligni molto vascularizzati possono mostrare aumentata captazione del contrasto, in genere tardiva (almeno 3-4 min dopo l'iniezione).

Quando l'ecocardiografia non fornisce informazioni sufficienti per determinare la probabile eziologia della massa cardiaca, è opportuno ricorrere a RMC e/o a TC del cuore, che permettono una valutazione completa multiplanare della massa, delle cavità cardiache e del pericardio. Inoltre, RMC e TC consentono di esaminare le strutture extracardiache, fornendo dati utili per la pianificazione chirurgica.

La RMC è metodica di scelta per la definizione dei tumori cardiaci, grazie alla sua superiorità nel fornire immagini ad alta risoluzione e alla capacità di differenziare i vari tipi di tessuti, senza ricorrere a radiazioni ionizzanti. Essa consente una eccellente caratterizzazione tissutale, distinguendo le masse cardiache grazie a diverse intensità di segnale su sequenze T1 e T2. Inoltre, l'iniezione di gadolinio come mezzo di contrasto permette di evidenziare aree di necrosi, emorragia ed

infiltrazione<sup>9</sup>. I protocolli di T1 e T2 *mapping* permettono, inoltre, una rilevazione quantitativa istantanea delle anomalie miocardiche, in aggiunta alla valutazione qualitativa convenzionale.

I principali limiti della RMC includono una risoluzione temporale inferiore rispetto all'ecocardiografia - per cui non viene utilizzata nella valutazione di strutture molto piccole, fini e altamente mobili, come le vegetazioni valvolari -, i lunghi tempi di acquisizione e la disponibilità limitata<sup>10</sup>. A ciò si aggiungono le note controindicazioni della metodica, quali claustrofobia e dispositivi cardiaci di vecchia generazione.

La TC cardiaca offre un'alta risoluzione spaziale e temporale e consente la ricostruzione di immagini multiplanari con rapidi tempi di acquisizione. Essa fornisce immagini dettagliate delle strutture cardiache e mediastiniche, identifica calcificazioni, caratterizza l'invasione del tumore nelle strutture circostanti e rileva metastasi, risultando ottimale anche per la stadiazione dei tumori e la programmazione della resezione chirurgica<sup>11,12</sup>. L'utilizzo del mezzo di contrasto iodato migliora ulteriormente la definizione dei bordi delle masse e dà indicazioni sulla vascolarizzazione del tumore.

Gli svantaggi della TC includono l'esposizione a radiazioni ionizzanti, il rischio di nefropatia e reazione allergica indotta dal mezzo di contrasto e la limitata risoluzione temporale rispetto alla RMC.

Le caratteristiche dei principali tumori cardiaci primitivi in ecocardiografia, TC e RMC sono riassunte nella Tabella 1.

**Tabella 1.** Morfologia e proprietà dei tumori cardiaci nella diagnostica di imaging

Tumore	ETT (ETE)	TC	RMC
<b>Mixoma</b>	Massa mobile, spesso nell'atrio sinistro adesa al setto interatriale	Ipodenso, con possibili calcificazioni	Isointenso in T1, iperintenso in T2, spesso LGE eterogeneo per necrosi centrale
<b>Fibroelastoma papillare</b>	Massa piccola, mobile, pedunculata, solitamente attaccata al lato ventricolare della valvola mitrale o alla superficie aortica della valvola aortica	Ipodenso, pedunculato	Isointenso in T1, iso- o iperintenso in T2, LGE omogeneo o assente
<b>Fibroma</b>	Massa iperecogena, ben definita, solitamente nel ventricolo sinistro, più frequente nei bambini	Omogeneo, con calcificazioni centrale	Isointenso in T1, ipointenso in T2, LGE omogeneo minimo o assente
<b>Lipoma</b>	Massa iperecogena nella cavità ed ipoecogena nel pericardio, ben circoscritta, immobile	Omogeneo, ben definito, densità simile al grasso	Iperintenso in T1, iperintenso in T2, soppressione del segnale in sequenze fat-suppressed, LGE assente
<b>Rabdomioma</b>	Massa iperecogena, sede variabile, 90% multiple, più frequente nei bambini	Spesso intramurale con estensione intracavitaria, omogeneo, ipodenso, senza calcificazioni	Isointenso in T1, iperintenso in T2, LGE assente
<b>Angiosarcoma</b>	Massa con origine in atrio destro, con frequenti secondarismi, invasione locale e versamento pericardico	Eterogeneo con aree di necrosi, invasione delle strutture con versamento pericardico e/o pleurico	Segnale eterogeneo in T1 e T2; LGE eterogeneo con core necrotico
<b>Rabdomiosarcoma</b>	Massa a rapida crescita, con secondarismi ed invasione locale, più frequente nei bambini	Eterogeneo con aree di calcificazione e necrosi, invasione delle strutture	Isointenso in T1, iperintenso in T2, LGE omogeneo, a volte con core necrotico

## 13.2. Versamento pericardico

### 13.2.1. Cause di versamento pericardico nel paziente con cancro

I pazienti con cancro possono presentare versamento pericardico per diversi motivi. Il pericardio può essere infiltrato da cellule tumorali, che raggiungono questa struttura per invasione diretta o disseminazione linfatica o ematica e danneggiano la parete dei piccoli vasi, con conseguente trasudato o micro-sanguinamento nello spazio pleurico. È, altresì, possibile che la localizzazione neoplastica nei linfonodi mediastinici ostacoli il drenaggio linfatico del pericardico e, quindi, esiti nello sviluppo di trasudato pericardico.

I carcinomi del polmone sono i tumori maligni che più sovente causano versamento pericardico, seguiti per frequenza dai carcinomi della mammella, dell'esofago e del pancreas, il melanoma e i linfomi a cellule B. Di solito, il versamento pericardico connota uno stadio avanzato di malattia e si associa a prognosi infausta<sup>13,14</sup>.

Il versamento pericardico può, altresì, essere dovuto alla CTS di trattamenti anti-tumorali.

La RT toracica con interessamento dell'area cardiaca può determinare versamento pericardico acuto o tardivo, con insorgenza anche dopo anni<sup>15,16</sup>. Il liquido che si accumula nello spazio pericardico è tipicamente ricco di fibrina o emorragico e si ritiene che si produca per danno microvascolare con alterato drenaggio venoso e linfatico e infiammazione da radiazioni ionizzanti. Il rischio di pericardite diventa sostanziale quando la dose di radiazione media al cuore supera i 30 Gy e non siano stati utilizzati protocolli cardio-protettivi, come in realtà viene ormai fatto per prassi; il rischio è aumentato in caso di età avanzata, pre-esistenti FRCV o concomitante terapia con farmaci gravati da CTS<sup>15,16</sup>.

La terapia medica oncologica o ematologica può causare versamento pericardico di per sé, attraverso plurimi meccanismi: infiammazione acuta, stress ossidativo, aumento della permeabilità vascolare e fibrosi a livello pericardico<sup>17</sup>. Tra i farmaci anti-tumorali associati a versamento pericardico si segnalano ciclofosfamide, ponatinib, dasatinib e bosutinib, arsenico triossido, acido retinoico all-trans, interleuchina-2 e ICI. Per questi ultimi, il versamento pericardico consegue soprattutto al carcinoma del polmone. Esso proviene, almeno in parte, dalla crescita dimensionale di micro-metastasi dopo infiltrazione di linfociti T (pseudo-progressione), possibilmente precipitata dall'esposizione di antigeni specifici in risposta a RT associata e compare precocemente, con un intervallo mediano di 30 giorni dall'avvio della terapia<sup>18</sup>.

Alcuni farmaci, ad esempio il dasatinib, sono anche associati allo sviluppo di versamento pleurico.

Nei pazienti oncologici ed ematologici non bisogna trascurare di considerare le altre eziologie di versamento pericardico, quali l'insufficienza cardiaca, epatica o renale, ma anche le infezioni opportunistiche, favorite da uno stato di immuno-compromissione e l'emopericardio per coagulopatia e/o in conseguenza di terapia anticoagulante o antiaggregante<sup>13</sup>. Infatti, la causa di un versamento pericardico non è il cancro in sé o il trattamento anti-tumorale in circa 1 paziente su 2<sup>19</sup>.

Molto raramente, il versamento pericardico è dovuto a tumori primitivi, in particolare mesotelioma e linfoma a cellule B. La prevalenza di queste condizioni è pari a 0,001%-0,007%<sup>20</sup>.

## 13.2.2. Approccio al paziente con cancro e versamento pericardico

L'approccio al paziente con cancro e versamento pericardico cambia a seconda della causa e, soprattutto, della presentazione clinica.

Molto spesso, il versamento pericardico è diagnosticato incidentalmente in pazienti oncologici, a seguito dell'esecuzione di un ETT, una TC o RM del torace o, in presenza di versamento di entità severa, di una radiografia del torace. Cospicue quantità di liquido possono, infatti, progressivamente accumularsi nello spazio pericardico in assenza di elementi di richiamo clinico, poiché il tessuto connettivo lasso mediastinico oppone poca resistenza all'espansione del pericardio parietale<sup>19,21-23</sup>. Il massimo diametro misurato in ecocardiografia, TC o RM definisce l'entità del versamento: lieve se inferiore a 1 cm, moderato se tra 1 e 2 cm, grave se superiore a 2 cm e molto grave se superiore a 2,5 cm.

Qualora il versamento pericardico dimostrato con diagnostica per immagini, in assenza di sintomi o segni, sia moderato o più è consigliabile una rivalutazione a breve, sebbene la tempistica resti non definita. Le LLGG ESC suggeriscono dopo 7-14 giorni<sup>24</sup>.

D'altra parte, se il riempimento dello spazio pericardico da parte del liquido avviene rapidamente, la possibilità di adattamento è limitata e sono sufficienti anche solo 250 mL di versamento perché la pressione intrapericardica aumenti in maniera brusca. In questo scenario, compaiono sintomi come dispnea, tosse secca e dolore toracico e può instaurarsi un tamponamento cardiaco. Pertanto, qualora sia diagnosticato un versamento pericardico di entità più che moderata e sintomatico è mandatorio prestare particolare attenzione allo sviluppo di segni di aggravamento del versamento stesso e/o di deterioramento emodinamico, quali turgore giugulare, attenuazione dei toni cardiaci, calo della pressione arteriosa e bassi voltaggi all'ECG.

Sebbene i tumori maligni sottendano il tamponamento cardiaco in circa il 30% dei casi<sup>25</sup>, la progressione di un versamento pericardico moderato o severo a tamponamento cardiaco non è comune. In uno studio recente, lo 0,1% di oltre 19 milioni di pazienti dimessi negli Stati Uniti con diagnosi di cancro tra il 2004 e il 2017 era stato sottoposto a pericardiocentesi<sup>26</sup>. In presenza di versamento pericardico con fisiopatologia da tamponamento, il drenaggio è mandatorio nei pazienti oncologici, come negli altri. La pericardiocentesi per guida ecografica o fluoroscopica è spesso preferibile in contesti di urgenza.

Alternativamente, può essere effettuata una pericardiocentesi guidata dalle immagini TC o una pericardiotomia, che comporta una minor probabilità di dover ripetere il drenaggio, ma un maggior tasso di complicanze<sup>27</sup>. Il catetere pericardico posizionato durante pericardiocentesi può essere lasciato in sede per alcuni giorni, fino a che il liquido raccolto diventa minimo (<30 mL nelle 24 ore) o nullo, al fine di promuovere l'adesione dei foglietti pericardici. È stato riportato che questa pratica è sicura anche in soggetti con conta piastrinica inferiore a 50.000/ $\mu$ L. D'altra parte, il rischio infettivo legato alla permanenza del catetere pericardico non deve essere ignorato. La pericardiocentesi può essere considerata per eseguire un esame citologico, anche quando il versamento pericardico non ha impatto emodinamico. Tuttavia, questa valutazione è informativa in meno del 50% dei pazienti con tumore.

I rari tumori primitivi del pericardio possono determinare una fisiopatologia restrittiva (Figura 3). La diagnosi si basa sulla combinazione di ecocardiografia, TC

e/o RMC e cateterismo cardiaco ed il trattamento d'elezione è la pericardiectomia<sup>20</sup>. Se il versamento pericardico recidiva, si può procedere alla creazione di una finestra pericardica, di solito nel cavo pleurico, per via toracoscopica o chirurgica, oppure all'instillazione intrapericardica di agenti sclerosanti. Toracosopia e toracotomia consentono anche di raccogliere biopsie per l'analisi istologica.



**Figura 3.** Linfoma mediastinico che infila il pericardio e la parete laterale del VS, impedendo sia il riempimento che la contrazione di questa camera cardiaca.

L'eziologia del versamento pericardico può condizionare le decisioni terapeutiche. Il versamento associato a terapia con ICI risponde bene ai corticosteroidi, al punto da poter dilazionare la pericardiocentesi nella fase di pre-tamponamento. La pericardite acuta attinica è in genere benigna e non richiede l'interruzione del trattamento. Qualora sia esclusa una causa specifica, tra cui quella neoplastica o iatrogena legata alla terapia antitumorale, è indicato l'avvio di colchicina per prevenire le recidive e, eventualmente, farmaci antiinfiammatori non-steroidi a scopo sintomatico<sup>21-23</sup>. Come di consueto in cardio-oncologia, la discussione multidisciplinare diventa cruciale per stabilire se un certo trattamento antitumorale possa essere proseguito. In particolare, un tentativo di ri-trattamento con ICI sembra perseguibile<sup>17</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Elbardissi AW, Dearani JA, Daly RC, et al. Survival after resection of primary cardiac tumors: a 48-year experience. *Circulation* 2008;118(Suppl 14):S7-S15.
2. Lam KY, Dickens P, Chan AC. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:1027e31.
3. Simpson L, Kumar SK, Okuno SH, et al. Malignant primary cardiac tumors: review of a single institution experience. *Cancer* 2008;112:2440e6.
4. Wu J. C. *Cardiac Tumors and Masses Chapter 25 – K. Stergiopoulos, D.L. Brown, Evidence-Based Cardiology Consult*, © Springer-Verlag London 2014.
5. Bruce CJ. Cardiac tumors. In: Otto CM, ed. *The Practice of Clinical Echocardiography*. Philadelphia, WB Saunders 2007:1108e37.
6. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:270e83.
7. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, et al. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *Am Heart J* 2003;146:404e10.
8. Tamin SS, Maleszewski JJ, Scott CG, et al: Prognostic and bioepidemiologic implications of papillary fibroelastomas, *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2420–2429.
9. Gatti M, D'Angelo T, Muscogiuri G, et al. Cardiovascular magnetic resonance of cardiac tumors and masses. *World J Cardiol* 2021;13:628- 649.
10. Zatorska K, Michalowska I, Duchnowski P, et al. The usefulness of magnetic resonance imaging in the diagnosis of infectious endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2015;24:767–775.
11. Tyebally S, Chen D, Bhattacharyya S, et al. Cardiac Tumors: JACC CardioOncology State-of-the-Art Review, *JACC: CardioOncology* 2020;2:293-311.
12. Kassop D, Donovan MS, Cheezum MK, et al. Cardiac masses on cardiac CT: a review. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2014;7:1-13.
13. Mori S, Bertamino M, Guerisoli L, et al. Pericardial effusion in oncological patients: current knowledge and principles of management. *Cardiooncology* 2024;10:8.
14. Maleszewski JJ, Bois MC, Bois JP, et al. Neoplasia and the Heart: Pathological Review of Effects With Clinical and Radiological Correlatio. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:202–227.
15. Ning MS, Tang L, Gomez DR, et al. Incidence and Predictors of Pericardial Effusion After Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:70–79.
16. Marinko T. Pericardial disease after breast cancer radiotherapy». *Radiol Oncol* 2018;53:1–5.
17. Ala CK, Klein AL, Moslehi JJ. Cancer Treatment-Associated Pericardial Disease: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:156.
18. Gong J, Drobni ZD, Zafar A, et al. Pericardial disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors». *J. Immunother. Cancer* 2021;9:e002771.
19. Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. *Eur. Heart J* 2013;34:1186–1197.
20. Tyebally S, Chen D, Bhattacharyya S, et al. Cardiac Tumors: JACC CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncology* 2020;2:293–311.
21. El Haddad D, Iliescu C, Yusuf SW, et al. Outcomes of Cancer Patients Undergoing Percutaneous Pericardiocentesis for Pericardial Effusion. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1119–1128.
22. Maisch B, Ristic A, Pankuweit S. Evaluation and management of pericardial effusion in patients with neoplastic disease. *Pro. Cardiovasc Dis* 2010;53:157–163.

23. Besnard A, Raoux F, Khelil N, et al. Current Management of Symptomatic Pericardial Effusions in Cancer Patients. *JACC CardioOncology* 2019;1:137-140.
24. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-4361.
25. Sánchez-Enrique C, Nuñez-Gil IJ, Viana-Tejedor A, et al. Cause and Long-Term Outcome of Cardiac Tamponade. *Am J Cardiol* 2016;117:664-669.
26. Matetic A, Ky B, Yang EH, et al. Prevalence, characteristics and mortality of cancer patients undergoing pericardiocentesis in the United States between 2004 and 2017. *Cancer Med* 2023;12:5471- 5484.
27. Ingber RB, Lodhi U, Mootz J, et al. Comparing Outcomes of CT- Guided Percutaneous Pericardial Drainage with Surgical Pericardial Window in Patients with Symptomatic Pericardial Effusions. *Acad Radiol* 2023;30:2533-2540.





# 14. Il servizio di cardio-oncologia: dalla formazione del cardio-oncologo alla rete

# C14

*Ines Monte, Giuseppe Mercurio, Pietro Ameri*

Nella sua espressione più semplice, la cardio-oncologia consiste nella visita cardiologica di pazienti onco-ematologici in seguito alla comparsa di manifestazioni cliniche di MCV.

D'altra parte, negli anni recenti la complessità di questa nuova disciplina si è di molto accresciuta, articolandosi in numerose direzioni e richiedendo la professionalità di operatori sanitari sempre più capaci e ad essa dedicati.

Oggigiorno, i rami di competenza di un cardio-oncologo sono molteplici e tutti molto impegnativi

- l'attenzione alle problematiche CV indotte dal cancro per sé: al di là della conoscenza dei tumori cardiaci, la gestione di situazioni che la neoplasia complica e aggrava, ad esempio, le indicazioni ed i rischi della terapia anticoagulante;
- la strategia clinica e terapeutica di pazienti portatori di MCV che si ammalano di cancro e debbono assumere farmaci possibilmente cardiotossici;
- la gestione della TC-TC, che motiva la valutazione dei pazienti prima e durante la somministrazione delle terapie anti-tumorali e stimola il cardiologo e l'onco-ematologo allo scambio delle proprie conoscenze, per il miglior rapporto rischio/beneficio della terapia;
- l'impegno riservato ai sopravvissuti al cancro, specie in età giovanile, da istruire ed indirizzare ad una sorveglianza perpetua verso un profilo di rischio modulato da molteplici fattori (tipo di farmaco, dose cumulativa, tempo trascorso, interazione con altre patologie).

Conseguentemente, per i cardiologi impegnati sul fronte oncologico e per gli specialisti cardio-oncologi gli impegni sono molteplici e la strutturazione del lavoro diventa essenziale per essere efficace.

Su questi presupposti si fonda il concetto di Servizio di Cardio-oncologia, inteso come sistema di erogazione delle attività di cardio-oncologia definito e riconosciuto all'interno dell'ospedale, declinato in prestazioni specifiche (visite ambulatoriali, ma anche analisi di ECG, consulenze al letto e telefoniche, studio ecocardiografico, idealmente revisione degli esami di RM cardiaca). Al Servizio di Cardio-oncologia contribuiscono anche infermieri e, laddove possibile, medici in formazione specialistica in malattie dell'apparato CV. A sua volta, la scuola di specializzazione deve prevedere nel cursus studiorum l'insegnamento teorico della cardio-oncologia ed includere un'esperienza di pratica clinica nello stesso ambito.

L'interazione con oncologi ed ematologi, come si è detto, è il prerequisito per il successo di un Servizio di Cardio-oncologia. Essa non deve essere meramente occasionale,

ma alimentata attraverso momenti di condivisione e confronto pianificati. La convergenza di competenze cardiologiche ed onco-ematologiche assicura numerosi vantaggi, quali la valutazione condivisa del rapporto rischio/beneficio tra efficacia della terapia del cancro ed insorgenza/gravità della TC-TC, la definizione di nuovi protocolli di sorveglianza CV durante il trattamento, una maggiore garanzia di approcci personalizzati alla cura.

La realizzazione di un Servizio di Cardio-oncologia ottimale, pertanto, non può prescindere dall'adeguata formazione del personale.

L'ESC ha recentemente pubblicato un *Core Curriculum* per la cardio-oncologia<sup>1</sup>, un documento che elenca in maniera puntuale i livelli consecutivi di conoscenza ed esperienza attraverso i quali acquisire l'idoneità per svolgere attività di cardio-oncologia.

Il documento definisce 5 livelli di competenza secondo il sistema CanMEDS 2015<sup>2</sup>, un framework educativo che identifica e descrive i successivi ruoli che conducono a prestazioni mediche, erogazione delle cure e risultati sanitari ottimali. Nel nostro caso, l'obiettivo di CanMEDS è migliorare l'assistenza ai pazienti, distinguendo quelli richiesti ad un medico non dedicato alla disciplina, ma che sia impegnato anche in problematiche di cardio-oncologia nella pratica clinica e quelli, invece, necessari ad un medico specializzato in cardio-oncologia.

I livelli di competenza sono i seguenti:

- livello di competenza 1: sola osservazione
- livello di competenza 2: attività sotto supervisione diretta
- livello di competenza 3: attività sotto supervisione indiretta
- livello di competenza 4: attività sotto supervisione a distanza
- livello di competenza 5: autonomia completa, capacità di essere supervisore.

Lo specialista cardio-oncologo deve raggiungere i livelli 4-5.

Il nucleo di conoscenze indispensabili per la disciplina di cardio-oncologia comprende i seguenti argomenti ed abilità:

- principi di biologia e terapia del cancro;
- CTS in relazione alla terapia oncologica: tipologie e definizioni;
- stratificazione del rischio CV in relazione alla terapia oncologica, prevenzione e protocolli di monitoraggio CV;
- diagnosi e trattamento delle MCV nei pazienti con cancro;
- programmi per i sopravvissuti e riabilitazione cardio-oncologica;
- effetti diretti del tumore in popolazioni speciali (es. infanzia, donne in gravidanza);
- organizzazione del Servizio di Cardio-oncologia;
- ricerca scientifica in ambito di cardio-oncologia.

Si noti che le competenze descritte nel Core Curriculum sono prevalentemente, ma non esclusivamente cardiologiche e che i contenuti formativi dei livelli inferiori del percorso di specializzazione possono essere acquisiti anche da medici non cardiologi. Questi due aspetti rimarcano la considerazione che la cardio-oncologia è una disciplina trasversale, alla quale possono contribuire figure professionali di diversa provenienza. Di più, la compenetrazione di cardiologia, oncologia ed ematologia, insieme con l'apporto di altre aree della medicina, quali medicina interna, chirurgia, farmacologia, ecc, rappresenta un elemento di valore e di unicità della cardio-oncologia.

È, altresì, da rilevare che il Core Curriculum prevede tra le competenze del cardio-oncologo l'organizzazione del Servizio di Cardio-oncologia e pone in enfasi il suo coinvolgimento nella ricerca scientifica in tema di cardio-oncologia.

Ovviamente, la cultura e l'esperienza professionale che lo specialista profonde nell'attuazione di un Servizio di Cardio-oncologia si confrontano con l'organizzazione della struttura sanitaria di riferimento nel suo insieme e sono vincolate al sostegno da parte delle direzioni, che devono condividere la scelta strategica e provvedere alle esigenze di spazi, personale e risorse.

Sebbene ad oggi, in Italia, esistano numerosi Servizi di Cardio-oncologia, strutturati in maniera variabile in relazione alle diverse realtà locali, la maggior parte dei pazienti oncologici viene esaminata in cliniche di cardiologia generale.

Talora, sono state adottate indicazioni di livello regionale sulla gestione della TC-TC e sul coinvolgimento di strutture quali emodinamica e ambulatorio di imaging integrato, al fine di definire un percorso facilitato e dedicato per il paziente cardio-oncologico<sup>3</sup>.

In alcuni contesti, il Servizio di Cardio-oncologia è integrato con programmi di rete europei, ad esempio con PanCare, un'organizzazione che opera per garantire l'accesso a cure ottimali a lungo termine di ogni bambino e adolescente dopo il trattamento contro il cancro. La rete di PanCare coinvolge professionisti della salute di diverse discipline, sopravvissuti al cancro giovanile e loro parenti e si prefigge di ridurre la frequenza, la gravità e le conseguenze degli effetti collaterali tardivi di terapie anti-tumorali somministrate in età infantile o adolescenziale.

Nell'ambito di questa iniziativa è stato sviluppato il Passaporto del lungosopravvissuto (SurPass), uno strumento informatico in cui sono raccolti dettagli sulla pregressa malattia tumorale, i trattamenti somministrati e le eventuali complicanze intervenute durante il corso delle cure. Per mezzo di questo documento vengono fornite informazioni sui progressi della ricerca, nonché raccomandazioni personalizzate<sup>4</sup>.

Nonostante che protocolli nazionali di organizzazione del Servizio di Cardio-oncologia non siano stati ancora redatti, disponiamo di qualche esempio di progettazione e pianificazione. È il caso della Rete Cardiologica degli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) che ha istituito un tavolo cardio-oncologico per il coordinamento delle attività di cardio-oncologia all'interno degli istituti afferenti<sup>5</sup>. Inoltre, le principali società scientifiche cardiologiche hanno sezioni dedicate alla cardio-oncologia, come il Gruppo di Studio Cardiotossicità da Farmaci e Cardioprotezione della Società Italiana di Cardiologia, impegnato a contribuire al rapido sviluppo della cardio-oncologia con iniziative culturali e professionalizzanti.

La SIC, nell'ambito della sua attività di formazione accademica, deve impegnarsi a favorire l'implementazione della cardio-oncologia nelle scuole di specializzazione, come insegnamento e come tirocinio pratico; deve promuovere lo sviluppo e la diffusione della disciplina ed agire da promotore di iniziative di rete su scala nazionale; dovrà collaborare a colmare le ancora ampie lacune di conoscenza, producendo evidenze scientifiche tramutabili in buona pratica clinica, in vista di poterne disporre all'interno di servizi organicamente dedicati a questa disciplina.

## BIBLIOGRAFIA

1. López-Fernández T, Farmakis D, Ameri P, et al. European Society of Cardiology Core Curriculum for cardio-oncology. *Eur J Heart Fail* 2024;26:754-771. doi: 10.1002/ejhf.3102.
2. Tanner FC, Brooks N, Fox KF, et al; ESC Scientific Document Group. ESC Core Curriculum for the Cardiologist. *Eur Heart J* 2020;41:3605-3692. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa641
3. Regione Sicilia, D.A. 25 maggio 2018. Documento di indirizzo regionale "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale in ambito cardio-oncologico". Suppl. ord. n. 2 alla G.U.R.S (p. I) n. 25 dell'8-6-2018
4. <https://www.pancare.eu/>
5. <https://retecardiologica.it/working-group/cardio-oncologia/>



# 15. Come fare una relazione cardio-oncologica

C15

*Paolo Spallarossa*

## 15.1. Introduzione

Non esiste un modo giusto o sbagliato per stilare una relazione cardio-oncologica ed ogni cardiologo potrà utilizzare a questo scopo un proprio metodo, frutto della sua esperienza e competenza.

Occorre anche considerare che in diversi centri le relazioni cliniche vengono compilate in formato elettronico con template strutturati che, in qualche modo, ne vincolano la stesura. Non va, però, dimenticato che la cardio-oncologia è una materia multidisciplinare che coinvolge diversi specialisti e richiede la costante collaborazione del paziente. È, pertanto, cruciale che la relazione veicoli messaggi chiari e fruibili, in grado di orientare le scelte diagnostiche e terapeutiche dei curanti e lo stile di vita del paziente.

Ci permettiamo alcune riflessioni che potrebbero essere utili al cardiologo, affinché una buona valutazione cardio-oncologica si concretizzi, attraverso un'efficace relazione cardio-oncologica, in una vantaggiosa gestione clinica per il malato.

## 15.2. La relazione cardio-oncologica deve esprimere un parere

Il cardiologo deve esprimere un parere chiaro, ma non vincolante, che dia all'oncologo l'opportunità di accettare o controbattere i consigli ricevuti, specialmente in merito alla scelta della terapia oncologica. Lo stesso vale per il suggerimento di sistemi di monitoraggio CV complessi, esami strumentali difficilmente accessibili o procedure invasive. Il paziente è co-gestito da cardiologo ed oncologo, ma, specie in ambito terapeutico, l'ultima parola spetta a quest'ultimo.

Innanzitutto, il cardiologo deve descrivere la situazione cardiologica e formulare una diagnosi. Considerando che l'oncologo non ha dimestichezza con alcune tematiche cardiologiche e che il paziente non è un medico, deve illustrare in modo piano ciò che ha riscontrato, spiegando se un sintomo o un dato, obiettivo o strumentale, sia di pertinenza cardiologica e clinicamente rilevante e meriti di essere trattato e monitorizzato o possa essere trascurato. Il cardiologo deve anche esprimere un giudizio sul rischio del paziente e non dimenticare che l'oncologo attende da lui suggerimenti pratici.

In sintesi, la relazione cardio-oncologica deve esprimere un'opinione ed evitare ambiguità. Nei casi più complessi è corretto che il cardiologo formalizzi la sua disponibilità per un confronto diretto con l'oncologo, di persona o a distanza.

### 15.3. Occorre esprimere un parere informato

Un aspetto rilevante e sensibile per la relazione cardio-oncologica attiene l'accesso del cardiologo alla documentazione completa del paziente, con la possibilità di intervistarlo e di incontrarne, quando necessario, familiari e care-giver.

Tutte le informazioni raccolte devono essere riportate nel referto, possibilmente indicandone la provenienza: segnalate dall'oncologo, ritrovate in cartella, portate in visione con esami dal paziente o da questi riferite.

Riteniamo sia importante riportare tutte le informazioni prese in esame e utilizzate per esprimere il parere, anche quando il tempo a disposizione è poco e si è tentati di sintetizzare o addirittura di omettere qualche dato. Sarebbe un errore, poiché ogni valutazione medica potrà essere sottoposta al giudizio di altri colleghi, che potranno concordare o meno con la valutazione che è stata fatta e che, in caso di omissione o di menomazione di dati, avranno la facoltà di re-interpellare il cardiologo affinché riconsideri il suo parere.

Il cardiologo deve poter accedere a tutti i dati, anche in caso di cartella elettronica, eventualmente tramite username e password: l'accesso alle informazioni sanitarie dei curanti non è meno importante del diritto alla privacy.

### 15.4. Occorre esprimere un parere su uno specifico quesito

Bisogna focalizzare l'attenzione su ciò di cui l'oncologo ha principalmente bisogno. Per esempio, il paziente potrebbe non avere particolari problemi e la visita potrebbe essere stata richiesta in previsione di trattamenti con potenziale CTS. Oppure, il paziente potrebbe avere una MCV già nota e l'oncologo necessita di informazioni supplementari in merito alla prognosi, all'impatto della malattia sulla fragilità del paziente o all'appropriatezza del trattamento in corso.

Ancora, l'oncologo potrebbe voler sapere se un sintomo come l'affanno o un segno come l'edema periferico siano o meno di origine cardiaca.

### 15.5. Occorre esprimere un parere avvalendosi della collaborazione dell'oncologo

L'oncologo deve contribuire alla stesura della relazione cardiologica.

Consigliamo di chiedere all'oncologo di produrre, insieme con la richiesta di valutazione cardiologica, una breve relazione di accompagnamento nella quale formulare chiaramente un quesito e fornire le notizie salienti sul caso. L'oncologo dovrebbe altresì essere informato che tale relazione verrà inserita "virgolettata" all'inizio della relazione cardiologica.

Questo piccolo impegno richiesto all'oncologo è necessario se si vuole produrre una relazione cardio-oncologica di qualità. L'oncologo deve anche farsi carico di istruire i pazienti a esibire la documentazione medica in loro possesso, unitamente alla lista dei farmaci assunti.

## 15.6. Occorre esprimere un parere esperto

L'oncologo tende a sottoporre al cardiologo quesiti su tutto ciò che attiene la tematica circolatoria, comprendendo non solo le cardiopatie, ma anche le malattie cerebrovascolari, l'arteriopatia periferica ed il tromboembolismo.

Se, da una parte, è ragionevole esprimere un parere su tutto ciò che viene richiesto, dall'altra è opportuno - e talora necessario - che su alcuni temi siano coinvolti altri specialisti di riferimento, come il chirurgo vascolare o il neurologo, competenti per gli specifici quesiti formulati.

Molto spesso l'oncologo desidera conoscere non solo i benefici, ma anche i rischi di un trattamento. Poiché i rischi sono spesso collegati alla situazione oncologica (ad esempio i sanguinamenti), è del tutto sensato che il cardiologo non esprima un parere conclusivo e che, anzi, inviti l'oncologo ad esprimere una sua valutazione nel merito della questione al fine di arrivare ad una valutazione congiunta.

## 15.7. Come strutturare le conclusioni di una relazione cardio-oncologica

Le conclusioni sono la parte più importante della relazione cardio-oncologica. Consigliamo di dividerle in due parti.

La prima sarà quella strettamente cardiologica in cui, per così dire, non si terrà conto della presenza del cancro. Alla diagnosi si devono associare un commento sulla gravità del problema e i suggerimenti su come affrontarlo, alla luce delle correnti LLGG. È fondamentale ottimizzare la terapia. Questa prima parte va scritta con la consapevolezza che l'oncologo ha poche competenze di cardiologia e può essere portato a credere che la sintomaticità di un quadro clinico sia sempre sinonimo di gravità e viceversa. La prima parte delle conclusioni, per quanto apparentemente "poco cardio-oncologica", è importante poiché sovente l'oncologo chiede al cardiologo una valutazione specialistica, ma poi provvederà da se' a contestualizzarla nell'ambito del problema oncologico.

La seconda parte è quella più strettamente cardio-oncologica. Vi si affronta il problema della CTS dei trattamenti. La potenziale pericolosità delle cure va prevista tenendo conto della tossicità intrinseca delle stesse e dell'interazione con la situazione cardiologica del paziente.

Va suggerito tutto ciò che è fattibile in termini di prevenzione e di monitoraggio clinico e strumentale.







