

# BOOKLET

## TOSSICITÀ TARDIVA: IL FOLLOW UP AMBULATORIALE



Giovanni B. Zito

Elena Coletti Moia

Stefano Nistri

Alessandro Bonzano

Iris Parrini

ANMCO – Task Force Cardioncologia 2018

Autori: Giovanni B. Zito<sup>2</sup>, Elena Coletti Moia<sup>3</sup>, Stefano Nistri<sup>4</sup>, Alessandro Bonzano<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Cardiologia, Ospedale Mauriziano, Torino

<sup>2</sup>Presidente Nazionale A.R.C.A.

<sup>3</sup>Cardiologia IRCCS Candiolo (TO) - Ambulatorio Cardio-Oncologia Humanitas Gradenigo Torino

<sup>4</sup>CMSR Veneto Medica Servizio di Cardiologia, Altavilla Vicentina (VI)

<sup>5</sup>S.C. Cardiologia IRCCS, Candiolo, (TO)

## **Introduzione**

Negli ultimi decenni, grazie all'introduzione di nuovi farmaci e nuovi protocolli di trattamento, le percentuali di guarigione dei pazienti (PZ) cui è diagnosticata una neoplasia maligna sono in continua crescita.

Secondo il rapporto AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori) del 2018<sup>1</sup> complessivamente nel nostro Paese sono stimati 373.300 nuovi casi di tumore (194.800 uomini e 178.500 donne), con un aumento, in termini assoluti, di 4.300 diagnosi rispetto al 2017. Il tumore più frequente in Italia è diventato quello della mammella. Quasi 3 milioni e quattrocentomila cittadini vivono dopo la scoperta della malattia oncologica (3.368.569, erano 2 milioni e 244 mila nel 2006), il 6% dell'intera popolazione: un dato in costante aumento. Oggi in Italia il 63% delle donne e il 54% degli uomini sono vivi a 5 anni dalla diagnosi.

Questi dati dimostrano come la quota di pazienti guariti dal cancro ("cancer survivors") sia in costante incremento all'interno della popolazione generale. Si tratta di soggetti ormai liberi dalla malattia neoplastica ma che presentano un rischio maggiore rispetto ai pari età di sviluppare una malattia cardiovascolare (CVD) come conseguenza delle terapie ricevute. I PZ liberi da malattia dopo 5 anni dalla diagnosi di cancro ("long-term cancer survivors") presentano un rischio di morte per CVD che arriva a eguagliare e talvolta a superare il rischio di ripresa di tumore o di comparsa di un nuovo tumore. Un altro sottogruppo è rappresentato dagli adulti guariti da una neoplasia nell'infanzia ("childhood cancer survivors"), i quali presentano un rischio di sviluppare infarto miocardico o eventi cerebrovascolari superiore di 5 volte alla popolazione sana della stessa età in conseguenza delle terapie oncologiche e della radioterapia.

Il rischio aumenta e diventa superiore in presenza di fattori di rischio prevalentemente diabete mellito, o ipertensione arteriosa.

## **RAZIONALE DEL PROGRAMMA DI FOLLOW UP**

Gli oncologi/ematologi dovrebbero prevedere/pianificare un percorso di monitoraggio cardiologico a lungo termine, secondo i protocolli e raccomandazioni oncologiche, per prevenire la cardiotossicità tardiva nei PZ oncologici, in particolare:

- PZ trattati con farmaci oncologici potenzialmente cardiotossici
- PZ trattati con radioterapia toracica
- PZ che hanno sviluppato complicanze cardiovascolari (CV) durante la terapia
- PZ a rischio CV elevato

Perché un programma di follow up della cardiotossicità tardiva da terapie oncologiche sia attuabile sono necessari alcuni requisiti:

- 1) Informazione: i PZ dovrebbero essere informati sui rischi e le conseguenze della cardiotoxicità delle loro terapie
- 2) Educazione: i PZ dovrebbero essere educati a uno stile di vita sano e alla correzione dei fattori di rischio CV
- 3) Pianificazione: controlli periodici cardiologici programmati secondo le attuali evidenze
- 4) Collaborazione: importante è l'integrazione tra le diverse figure professionali coinvolte ovvero cardiologo, oncologo/ematologo, medico di medicina generale (MMG).
- 5) Sensibilizzazione: il MMG dovrebbe essere informato sulla problematica e della necessità di inviare i PZ ai controlli cardiologici periodici.

## **RUOLO DEL CARDIOLOGO**

Al momento non esistono linee guida relative alle modalità di follow up della cardiotoxicità tardiva da terapie oncologiche, ma raccomandazioni. Esse differiscono per la popolazione selezionata, farmaco oncologico e suo dosaggio, radioterapia e di conseguenza modalità e tempi di sorveglianza.

Il ruolo del Cardiologo <sup>2</sup> nel percorso di follow up della cardiotoxicità tardiva prevede dei controlli periodici che possono essere gestiti dall'ambulatorio di cardiologia (territoriale o ospedaliero) di riferimento del PZ poiché l'ambulatorio di cardiologia è il luogo dove abitualmente si opera prevenzione primaria e secondaria, dove si gestiscono la fase post acuta delle cardiopatie e il follow up a lungo termine delle malattie cardiovascolari.

Al cardiologo competono:

- A. Sorveglianza /identificazione di complicanze CV tardive mediante esami cardiologici di primo livello eseguibili in ambulatorio come:
  - visita cardiologica, ECG, ecocardiogramma (ma anche Test ergometrico, monitoraggio ECG Holter, monitoraggio pressorio, ECO doppler TSA).
  - se necessario inviare ad una valutazione ospedaliera di secondo livello (coronarografia, scintigrafia miocardica, TC coronarica, RMN cardiaca, studio elettro fisiologico)
- B. Correzione dei fattori di rischio cardiologici con terapia farmacologica ed azione sullo stile di vita:
  - Prevenzione primaria di eventi CV
  - Prevenzione secondaria di eventi CV
- C. Terapia farmacologica di un eventuale danno cardiaco.
- D. Intervenire per ridurre le complicanze tardive nei suoi quadri clinici principali:
  - disfunzione ventricolare sinistra fino allo scompenso cardiaco
  - cardiopatia ischemica
  - aritmie, in particolare FA
  - malattia valvolare
  - ipertensione arteriosa

Sarebbe auspicabile per il futuro che tutti i cardiologi ambulatoriali possano avere una preparazione di base sulle tematiche della Cardio-Oncologia per un miglior approccio al PZ. Questo processo di apprendimento lo si potrà attuare promuovendo dei percorsi di formazione di Cardio-Oncologia a livello regionale o nazionale a carico delle associazioni cardiologiche, degli Istituti Universitari o delle ASL.

## ANTRACICLINE

Ancor oggi, le antracicline rimangono tra i farmaci maggiormente utilizzati nella pratica clinica in monoterapia o in schemi polichemioterapia in numerose neoplasie. Le antracicline possono determinare una disfunzione ventricolare sinistra irreversibile a causa della perdita dei miociti (tossicità di tipo I) che può manifestarsi in fase acuta ma in prevalenza tardivamente anche a distanza di anni.<sup>3</sup> (Tab 1) Il trastuzumab induce una disfunzione della cellula miocardica di tipo reversibile (tossicità tipo II). (Tab 2) Ma questa definizione è molto controversa e non universalmente accettata.<sup>4</sup> Le cellule progenitrici rimangono comunque suscettibili a ulteriori stress come in caso di concomitante o conseguente somministrazione di trastuzumab o la presenza di comorbidità.

La miglior prevenzione sia primaria sia secondaria rimane il trattamento dei FRC con il cambiamento dello stile di vita. L'ecocardiogramma è il test d'imaging più utilizzato, quando è possibile è utile associare lo studio del GLS indice di disfunzione ventricolare sinistra precoce.

Non vi è ancora un comune accordo sul timing da seguire nel follow up a lungo termine di questi pazienti (Tab 1).

La terapia della disfunzione ventricolare sinistra/ scompenso cardiaco è quella indicata dalle linee guida.

In questo particolare contesto, tra gli ACE inibitori più studiati in letteratura troviamo l'enapril, captopril, ramipril, lisinopril; tra i Bbloccanti il bisoprololo, carvedilolo e metoprololo.

**TABELLA 1.** Follow up per i pazienti trattati con antracicline

ANTRACICLINE				
<i>È La classe di farmaci maggiormente implicata nella comparsa di disfunzione ventricolare sinistra (adriamicina, doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, epirubicina, mitoxantrone)</i>				
<b>Fattori di rischio di complicanze CV</b>	età di somministrazione, dose cumulativa, FRC, preesistente cardiopatia (disfunzione ventricolare subclinica), associazione con altri chemioterapici / radioterapia. <sup>5,6</sup>			
<i>L'incidenza di insufficienza cardiaca congestizia è inferiore al 5% con l'esposizione cumulativa di antracicline inferiore a 250 mg / m<sup>2</sup>; avvicina 10% a dosi comprese tra 250 mg / m<sup>2</sup> e 600 mg / m<sup>2</sup>; supera il 30% per dosi superiori a 600 mg / m<sup>2</sup> per i pazienti sopravvissuti ad un tumore in età pediatrica.<sup>7</sup></i>				
<b>Tumore</b>	Tumori solidi come mammella, sarcomi e malattie ematologiche			
<b>Cardiotossicità prevalente</b>	Disfunzione ventricolare sinistra fino allo scompenso cardiaco conclamato			
<b>Modalità di sorveglianza</b>	ECG ed Ecocardiogramma (RMN cardiaca riservata a casi selezionati). Eventuale visita cardiologica in base alla clinica ed esami strumentali			
<b>Con quale cadenza e per quanto tempo?</b>	Dopo 1, 2/5 anni, > 5 anni in relazione alla dose cumulativa somministrata ( Mod. da Ewer) <sup>8,9</sup>			
	Dose cumulativa di AC (mg/mq)	1 anno dopo trattamento	2-5 anni dopo trattamento	>5 anni dopo trattamento
	< 200	Follow up a 1 anno	Follow up a 2 -5 anni	Indicazione clinica
	200 - 300	Follow up a 6 mesi – 1 anno	Follow up a 2 – 3 -5 anni	Indicazione clinica
	300 – 400	Follow up a 6 mesi – 1 anno	Follow up annuale	Follow up ogni 2 anni
>400	Follow up a 3-6 mesi – 1 anno	Follow up annuale	Follow up annuale	
<b>Terapia</b>	ACE inibitori, sartani e B-Bloccanti in presenza di una riduzione della FE			

**TRASTUZUMAB****TABELLA 2.** Follow up per i pazienti trattati con trastuzumab

*Un anticorpo monoclonale umanizzato che colpisce la porzione extracellulare del recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2)*

*La terapia a lungo termine con trastuzumab nello studio con Herceptin adiuvante (HERA) ha rivelato che dopo un follow-up mediano di 3,6 anni, la maggior parte degli eventi cardiaci primari o secondari si è verificata entro i primi 18 mesi dall'esposizione iniziale, con l'incidenza cumulativa residua relativamente costante<sup>10</sup>. Dall'altro canto, ci sono studi che sostengono che la cardiotoxicità da trastuzumab aumenta progressivamente durante 3-5 anni dalla fine del trattamento e può proseguire per molti anni a sostegno che non è sempre un danno completamente reversibile<sup>11</sup>. Infatti, usato in combinazione con doxorubicina aumenta di 7 volte il rischio di disfunzione ventricolare sinistra<sup>12</sup> (non indicazioni precise per il timing durante il follow up)*

<b>Tumore</b>	Carcinoma mammario HER2-positivo, Carcinoma mammario metastatico, Carcinoma gastrico metastatico
<b>Cardiotoxicità prevalente</b>	Disfunzione ventricolare sinistra asintomatica fino allo scompenso cardiaco
<b>Modalità di sorveglianza</b>	ECG ed Ecocardiogramma (RMN cardiaca riservata a casi selezionati)
<b>Con quale cadenza e per quanto tempo?</b>	La cardiotoxicità da trastuzumab è considerata di tipo II reversibile 1) se non si sono verificati eventi avversi monitoraggio fino a 18 mesi 2) se precedente terapia con antracicline monitoraggio della FE ogni 1, 3, 5 anni <sup>13</sup> 3) Nei pazienti metastatici in terapia con trastuzumab non è indicato il monitoraggio in assenza di sintomi
<b>Terapia</b>	ACE inibitori, sartani e BBloccanti in presenza di riduzione della FE

**Le linee guida ASCO** <sup>14</sup>non pongono particolari indicazioni per la pianificazione dei controlli di sorveglianza ma ribadiscono la necessità del controllo dei FRC in prevenzione secondaria. (Tab 3)

**TABELLA 3.** Definizione di Salute Cardiovascolare per gli adulti (> 20 anni) (modificato da Lloyd-Jones DM et altri)<sup>15</sup>

COMPONENTI	OBIETTIVO
Fumo	Stop fumo
Indice di massa corporea	BMI < 25Kg/Mq
Attività fisica	Attività fisica aerobica di intensità moderata ≥ 150 minuti a settimana oppure 75 minuti a settimana di attività fisica intensa
Dieta	Ridurre l'introito di grassi saturi privilegiando frutta, verdura e pesce
Colesterolo totale	< 200mg/dl
Pressione	≤ 130 – 90 mmHg
Glicemia a digiuno	< 100mg/dl

**Qual è la gestione per la sorveglianza e monitoraggio da preferire dopo il trattamento in pazienti a rischio di disfunzione cardiaca?**

- I medici devono eseguire un'anamnesi accurata e un esame obiettivo nei guariti da tumore prima trattato con terapie potenzialmente cardiotoxiche.
- Un ecocardiogramma può essere eseguito tra 6 e 12 mesi dopo il completamento della terapia oncologica in pazienti asintomatici considerati ad alto rischio di disfunzione cardiaca.
- Non è possibile formulare raccomandazioni sulla frequenza e sulla durata della sorveglianza nei pazienti ad alto rischio che sono asintomatici e che non hanno evidenza di disfunzione cardiaca all'ecocardiogramma post-trattamento da 6 a 12 mesi.
- I medici dovrebbero valutare e gestire regolarmente fattori di rischio cardiovascolare quali fumo, ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia e obesità in pazienti prima trattati con farmaci cardiotoxici.

**CISPLATINO.** Tra gli eventi avversi descritti quello più comune è il tromboembolismo nella fase di trattamento.<sup>16</sup>

Studi riportano che pazienti guariti dal tumore del testicolo trattati con cisplatino vanno incontro a un maggior tasso d'ipertensione, obesità, insulino-resistenza. La prevalenza della sindrome metabolica varia fra 8 e 40% con un aumento delle complicanze cardiovascolari. L'associazione con la radioterapia era associata a una maggiore incidenza d'ipertensione arteriosa.<sup>17</sup>(Tab 4)

CISPLATINO	TABELLA 4. Follow up per i pazienti trattati con cisplatino
<i>Capacità di reticolare con le basi purine sul DNA; interferendo con i meccanismi di riparazione del DNA, causando danni al DNA e inducendo successivamente l'apoptosi delle cellule tumorali.</i>	
<b>Tumore</b>	Cancro del testicolo, avanzato o metastatico - cancro dell'ovaio, avanzato o metastatico - carcinoma della vescica, avanzato o metastatico - carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, avanzato o metastatico - carcinoma polmonare non a piccole cellule, avanzato o metastatico - carcinoma polmonare a piccole cellule, avanzato o metastatico. Il cisplatino è indicato in associazione con la radioterapia nel trattamento del carcinoma del collo dell'utero.
<b>Cardiotoxicità prevalente</b>	In uno studio relativamente recente i pazienti trattati con cisplatino a dosi > di 850 mg per tumore del testicolo, dopo 5 - 20 anni dalla terapia avevano livelli significativamente più elevati di pressione arteriosa e un aumento di peso eccessivo rispetto ai pazienti trattati con altre modalità e rispetto ai controlli sani. <sup>18</sup>
<b>Modalità di sorveglianza</b>	Controllo periodico della pressione arteriosa, controllo del peso consigliando dieta ed attività fisica, controllo di tutti i FRC .
<b>Terapia</b>	ACEinibitori , BBloccanti, sartani

**INIBITORI DELL'AROMATASI** Maggiore è la durata del trattamento maggiore sono i rischi di sviluppare complicanze cardiovascolari (come embolismi arteriosi, cardiopatia ischemica, eventi cerebrovascolari).

**TAMOXIFENE** ha una duplice attività agonista/antagonista che permette un'azione cardioprotettiva grazie alla sua attività simil-estrogenica con diminuzione dei livelli del colesterolo LDL e dell'omocisteina. (Tab 4)

**TERAPIA ORMONALE** **Tabella 4.** Follow up per i pazienti trattati con terapia ormonale

<i>Inibitori dell'aromatasi, tamoxifene</i>	
<b>Tumore</b>	Tumore della mammella
<b>Cardiotossicità prevalente</b>	La somministrazione di tamoxifene può incrementare il rischio di complicanze tromboemboliche, <sup>19</sup> la terapia con inibitori dell'aromatasi è stata associata ad un aumento del rischio di cardiopatia
<p>Una meta-analisi di sette studi clinici (n = 30.023 pazienti) ha dimostrato che una maggiore durata dell'uso di inibitori dell'aromatasi era associata ad un aumento statisticamente significativo di ipercolesterolemia confrontati con tamoxifene.<sup>20</sup></p> <p>Nello studio Arimidex, Tamoxifen, Alone o in Combination Trial (ATAC), l'uso di anastrozolo è stato associato a una maggiore incidenza di dislipidemia<sup>21</sup>; con risultati simili per il letrozolo nel trial del Breast International Group Trial (BIG).<sup>22</sup></p>	
<b>Modalità di sorveglianza</b>	Periodico controllo e trattamento dei FRC in particolare della dislipidemia. Segnalazione al MMG della possibilità di eventi tromboembolici (fibrinogeno, Ddimero in base al caso clinico)
<b>Terapia</b>	Controllo annuale e dei fattori di rischio CV in particolare del profilo lipidico.

**BEVACIZUMAB, SUNITIB , SORAFENIB** hanno come principale effetto cardiotossico l'ipertensione arteriosa che comunemente si presenta nel primo mese di trattamento.<sup>23</sup> E' fondamentale una diagnosi precoce tramite stretto monitoraggio pressorio ed ottimizzazione della terapia antiipertensiva . La pressione arteriosa non ben controllata può influire sull'outcome del paziente determinando a lungo termine un'insufficienza renale, miocardica fino allo scompenso cardiaco. Inoltre, essendo somministrati per lunghi periodi nel carcinoma metastatico, è indicato un controllo periodico dei valori pressori in particolare nei pazienti con preesistente ipertensione arteriosa.<sup>24</sup> (Tab 5)

**BEVACIZUMAB (VEGF) ed alcune TKI** **TABELLA 5.** Follow up per i pazienti trattati con bevacizumab, sunitinib e sorafenib

<i>Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante contro il recettore del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) e TKI (sunitinib e sorafenib)</i>	
<b>Tumore</b>	Carcinoma colon retto metastatico, carcinoma della mammella metastatico, Carcinoma polmone non a piccole cellule, carcinoma renale metastatico, carcinoma della cervice uterina metastatica
<b>Cardiotossicità prevalente</b>	Aumento dei valori pressori che se non trattati adeguatamente possono determinare a lungo termine insufficienza renale, ischemia miocardica e disfunzione ventricolare sinistra. Target 130/80 mmhg <sup>25,26</sup>
<b>Modalità di sorveglianza</b>	Controllo periodico della pressione arteriosa, controllo degli esami ematici (assetto lipidico, funzionalità renale, proteinuria, elettroliti), visita cardiologica ed eventuale ecocardiogramma
<b>Terapia</b>	La terapia antiipertensiva richiede spesso l'associazione di più farmaci. L'ACE inibitore è di prima scelta, sartani e calcioantagonisti diidropiridinici. Attenzione alle interazioni con il Citocromo P450, per cui il diltiazem e verapamil sono da evitare

**Terapia di Deprivazione Androgenica:** L'ormonoterapia è attualmente il trattamento delle forme di cancro metastatico ed è talvolta utilizzata, insieme all'intervento chirurgico o alla radioterapia, nelle forme localizzate ad alto rischio a scopo adiuvante o neoadiuvante. (Tab 6)

<b>Farmaci terapia anti androgenica</b>		<b>TABELLA 6. Follow up per i pazienti trattati con terapia di deprivazione androgenica</b>		
<i>Utilizzati nella terapia di deprivazione androgenica (ADT) nei sopravvissuti al cancro della prostata.</i>				
<b>Analoghi LH-RH</b>	<b>Antagonisti LH-RH</b>	<b>Anti androgeni</b>	<b>Inibitori androgeni surrenalici</b>	<b>Estrogeni</b>
Buserelin Goserelin Leuprolide Triptorelina Histrelin	Degarelix   Enzalutamide	Flutamide Bicalutamide Nilutamide	Ketoconazolo Corticosterodi Abiraterone	Estradiolo Premarin
<b>Cardiotossicità prevalente</b>	Alterano il profilo di rischio cardiovascolare provocando dislipidemia, aumento di peso, iperinsulinemia con rialzo dell'Hb glicata; la sindrome metabolica è presente nel 50% dei pazienti trattati a lungo termine. <sup>27</sup> L'ADT può essere considerato un fattore di rischio CV aggiuntivo accelerando il processo aterosclerotico ed esponendo il paziente a maggior rischio di infarto miocardico e stroke. <sup>28</sup> Inoltre, sono descritti eventi tromboembolici come trombosi venose ed embolia polmonare.			
<b>Modalità di sorveglianza</b>	I pazienti candidati a questa terapia devono eseguire prima e periodicamente esami di laboratorio per stabilire il rischio CV e qualora sia necessario trattare in modo adeguato i FRC come da linee guida per la migliore prevenzione della cardiotossicità.			
<b>Quali ematici di controllo?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emocromo</li> <li>• Colesterolo totale</li> <li>• Colesterolo LDL</li> <li>• Trigliceridi</li> <li>• Hb glicata</li> <li>• Creatinina</li> <li>• GFR</li> <li>• Elettroliti</li> </ul>			
<b>Terapia</b>	correzione dei fattori di rischio CV come da linee guida			

## **Numerose sono le evidenze di un monitoraggio dei pazienti sottoposti a radioterapia del mediastino**

La radioterapia coinvolge tutte le strutture cardiache incluso il pericardio, le coronarie ed il microcircolo, il sistema di conduzione, il miocardio e le valvole. (Tab 7)



*I pazienti che maggiormente necessitano di un monitoraggio di sorveglianza a lungo termine sono quelli sottoposti in giovane età ad irradiazione del mediastino come il linfoma di Hodgkin, il tumore della mammella. Sebbene in numero inferiore per il tumore del polmone e dell'esofago.*

*I fattori di rischio correlati alle radiazioni includono: dose > 30-35 Gy, volume di cuore irradiato, giovane età ai tempi di esposizione, tempo di latenza dall'esposizione, concomitante / pregressa chemioterapia, terapia endocrina, presenza di altri fattori di rischio come diabete, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo.*

<b>Cardiotossicità prevalente</b>	<p><i>La radioterapia può determinare una varietà di complicanze che vanno dalla coronaropatia, pericarditi, disturbi di conduzione, valvulopatie, disfunzione ventricolare sinistra, vasculopatia carotidea.</i></p> <p><i>Una diagnosi differenziale, quando compaiono i sintomi, può essere resa difficile dall'irradiazione delle strutture adiacenti quali il polmone, tiroide con ipotiroidismo ed alterazioni metaboliche conseguenti, ostruzione venosa linfatica o mediastinica che può essere la causa di un versamento pericardico o chilotorace</i></p>
<b>CORONAROPATIA</b>	<p><b>L'ipotesi patogenetica sembra correlata ad un processo infiammatorio delle arterie epicardiche che favorisce l'accelerazione del processo aterosclerotico ma anche ad un danno del microcircolo; coinvolge prevalentemente l'ostio della coronaria destra e della discendente anteriore, le lesioni sono più lunghe e concentriche; le manifestazioni cliniche si presentano dopo 10 anni dalla RT</b></p>
<b>Diagnosi</b>	Storia di RT, angina ma talora l'ischemia può essere silente
<b>Modalità di sorveglianza</b>	<p><b>Sospetta angina:</b> ECG, stress test, scintigrafia miocardica da sforzo, TAC coronarica, RMN cardiaca, coronarografia</p> <p><b>Ischemia silente (&gt; 10 aa):</b> come sopra, possibile ruolo dello screening del calcio coronarico, TAC coronarica</p>
<b>Terapia</b>	Aggressiva modifica dei fattori di rischio coronarico. Quando indicazione: angioplastica coronarica/ By pass in base alla valutazione del rischio chirurgico legato alla fibrosi del pericardio, miocardio e polmonare
<b>PERICARDITE CRONICA</b>	<i>Con/senza versamento pericardico può evolvere verso una forma costrittiva. I sintomi possono manifestarsi anche decenni dopo la RT</i>
<b>Diagnosi</b>	Storia di RT con criteri di esclusione di altre cause di malattia pericardica
<b>Modalità di sorveglianza</b>	Se sintomi/sospetto: ECG, Rx torace, Ecocardiogramma, a completamento RMN cardiaca e/o TAC cardiaca
<b>Terapia</b>	Pericardiocentesi che può essere diagnostica o terapeutica in caso di tamponamento Finestra pericardica nei versamenti pericardici ricorrenti Pericardiectomia per la pericardite costrittiva
<b>CARDIOMIOPATIA</b>	<i>Meccanismo patogenetico: cascata infiammatoria che determina una fibrosi di tutti gli strati del miocardio. È frequente l'evoluzione verso una cardiomiopatia dilatativa ma anche restrittiva</i>
<b>Diagnosi</b>	Storia di RT, segni e sintomi di scompenso cardiaco

<b>Modalità di sorveglianza</b>	Ecocardiogramma, a completamento RMN cardiaca
<b>Terapia</b>	Titolazione lenta di ACEI, Beta-bloccanti e inibitori di aldosterone in pazienti con ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra. Basse dosi di ACE inibitori ed eventualmente di B bloccanti nelle forme restrittive. Supporto inotropo, VAD, trapianto di cuore nelle forme avanzate
<b>ANOMALIE DEL SISTEMA DI CONDUZIONE</b>	<i>Fibrosi del tessuto: blocco nodale AV fino al BAV avanzato, BBdx &gt; BBsx, BFA. La tachicardia sinusale inappropriata può essere persistente, a causa di una disfunzione autonoma; potrebbe aumentare il rischio di tachi-cardiomiopatia</i>
<b>Diagnosi</b>	Storia di RT, ECG, monitoraggio Holter
<b>Modalità di sorveglianza</b>	ECG periodico e monitoraggio Holter in base al caso clinico
<b>Terapia</b>	PM per BAV avanzato, ICD per aritmie minacciose o in prevenzione secondaria. La tachicardia anomala, simile ai cuori denervati, può essere gestita in terapia con B Bloccanti quali l'atenololo, se non tollerati o in presenza di controindicazioni ivabradina
<b>VALVULOPATIE</b>	<i>Maggior coinvolgimento delle valvole di sinistra con iniziale fibrosi dei lembi che ne determina insufficienza e successiva calcificazione con evoluzione verso la stenosi. Inoltre, sono interessate le strutture adiacenti quali l'anulus, l'apparato sottovalvolare, la giunzione mitroaortica. Si manifestano con intervallo di tempo medio dalla RT di 10-20 anni<sup>29</sup></i>
<b>Diagnosi</b>	Storia di RT, riscontro di nuovo soffio cardiaco
<b>Modalità di sorveglianza</b>	ECG, ecocardiogramma a 5 anni dalla RT <sup>30</sup> , prima in presenza di sintomi Dopo la diagnosi di un interessamento valvolare, monitoraggio come da linee guida Ecocardiogramma è la metodica di imaging di scelta. La RMN cardiaca in casi selezionati. Le valvulopatie si manifestano dopo un periodo di latenza di 10-20 anni dalla radioterapia. Quale frequenza e per quanto tempo? Un ecocardiogramma è consigliabile dopo 5 -10 anni dalla fine della RT. I successivi tempi di monitoraggio seguono le linee guida
<b>Terapia</b>	Chirurgia: è preferibile la sostituzione valvolare alla riparazione. Quando il rischio chirurgico è elevato considerare la TAVI
<b>RADIOTERAPIA DELLA TESTA E COLLO</b>	
<b>Diagnosi</b>	Storia di RT testa e collo
<b>Modalità di sorveglianza</b>	a) sintomi di stroke / TIA -> eseguire ECO TSA, RMN e TAC encefalo b) assenza di sintomi -> ECOTSA, RMN e TAC dopo 5 anni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• non malattia carotidea controllo a 5 anni</li> <li>• malattia carotidea controllo ad un anno</li> </ul> dosaggio ormoni tiroidei, Ecografia tiroidea
<b>Terapia</b>	Statina, antiaggregante, quando indicato intervento di chirurgia vascolare

Mod da Chang HM; Jacc 2017<sup>31</sup>

## BIBLIOGRAFIA

---

- <sup>1</sup> AIRTUM I numeri del cancro in Italia. Edizione 2018. Intermedia Editore, Brescia
- <sup>2</sup> AIOM Cardio-Oncologia 2018. Intermedia Editore, Brescia
- <sup>3</sup> LC Kremer, RL Mulder, KC Oeffinger, *et al.*, the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Apr;60(4):543-9.
- <sup>4</sup> Telli, M. L., Hunt, S. A., Carlson, R. W. & Guardino, A. E. Trastuzumab-related cardiotoxicity: Calling into question the concept of reversibility. *Journal of Clinical Oncology* 25, 3525–3533 (2007).
- <sup>5</sup> Harake D, Franco VI, Henkel JM, *et al*, Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. *Future Cardiol* 2012;8: 647–70
- <sup>6</sup> Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. August 26, 2016 9-42.
- <sup>7</sup> Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Raemaekers JM, Kok WE, Aleman BM, van Leeuwen FE Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA*
- <sup>8</sup> Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 2010 Oct;7(10):564-75
- <sup>9</sup> Tarantini L, Gulizia MM, Di Lenarda A, Maurea N, Abrignani MG, Bisceglia I, Bovelli D, De Gennaro L, Del Sindaco D, Macera F, Parrini I, Radini D, Russo G, Scardovi AB, Inno A. Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM: Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico *G ItalCardiol* 2017;18(1):14-66
- <sup>10</sup> Procter M, Suter TM, de Azambuja E, *et al*. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:3422.
- <sup>11</sup> Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf* 2008; 31:459–67
- <sup>12</sup> Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, *et al*. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012
- <sup>13</sup> Cameron D. 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.
- <sup>14</sup> Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, Dent 1, Douglas PS, Durand JB, Ewer M, Fabian C, Hudson M, Jessup M, Jones LW, Ky B, Mayer EL, Moslehi J, Oeffinger K, Ray K, Ruddy K, Lenihan D Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline *J ClinOncol*. 2017 Mar 10;35(8):893-911
- <sup>15</sup> Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, Greenlund K, Daniels S, Nichol G, Tomaselli *et al*; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):586-613.
- <sup>16</sup> Jacobson GM, Kamath RS, Smith BJ, Goodheart MJ. Thromboembolic events in patients treated with definitive chemotherapy and radiation therapy for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96:470–4.
- <sup>17</sup> Gugic J, Zaletel LZ, Oblak I. Treatment-related Cardiovascular Toxicity in Long-term Survivors of Testicular Cancer. *Radiol Oncol*. 2017 Jun; 51(2): 221–227.
- <sup>18</sup> Sagstuen H, Aass N, Fosså SD, *et al*. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4980.
- <sup>19</sup> Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch InternMed* 2004; 164:1965-76.
- <sup>20</sup> 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
- <sup>21</sup> Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, *et al*. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28:509–18

- 
- <sup>22</sup> Hurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, *et al*, Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005
- <sup>23</sup> Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, *et al*. Bevacizumab and breast cancer: a meta-analysis of first-line phase III studies and a critical reappraisal of available evidence. *J Oncol* 2012; 2012:417673
- <sup>24</sup> Rini BI, Cohen DP, Lu DR, *et al*. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:763–73
- <sup>25</sup> Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, *et al*. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J* 2012;163: 156–63.
- <sup>26</sup> Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement *et al* 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*. 2018 Dec;27(6):314-340.
- <sup>27</sup> Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, Basaria S. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3979-83.
- <sup>28</sup> Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, Adolfsson J, Keating NL, Van Hemelrijck M. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a metaanalysis. *Eur Urol* 2015; 68: 386–396)
- <sup>29</sup> Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, *et al*. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphomatreated with radiation therapy. *JAMA* 2003; 290:2831–7.
- <sup>30</sup> Yeh ET. MD Anderson Practices in Onco-Cardiology, 2016. Available at: <https://www.mdanderson.org/research/departments-labsinstitutes/departments-divisions/cardiology/research.html>.
- <sup>31</sup> Chang H-M, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH, Cardiovascular Complications of Cancer Therapy .Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2 . *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 14;70(20):2552-2565