

DOCUMENTO DI CONSENSO

Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM: Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico

Luigi Tarantini¹ (Coordinatore), Michele Massimo Gulizia² (Coordinatore),
Andrea Di Lenarda³ (Coordinatore), Nicola Maurea⁴ (Coordinatore), Maurizio Giuseppe Abrignani⁵,
Irma Bisceglia⁶, Daniella Bovelli⁷, Luisa De Gennaro⁸, Donatella Del Sindaco⁹, Francesca Macera¹⁰,
Iris Parrini¹¹, Donatella Radini³, Giulia Russo³, Angela Beatrice Scardovi¹², Alessandro Inno¹³

¹S.C. Cardiologia, Ospedale San Martino, Azienda ULSS 1, Belluno

²U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

³S.C. Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste

⁴S.C. Cardiologia, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS Fondazione "G. Pascale", Napoli

⁵U.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale S. Antonio Abate, Erice (TP)

⁶S.C. Cardiologia 2, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

⁷S.C. Cardiologia, A.O. Santa Maria, Terni

⁸S.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale San Paolo, Bari

⁹U.O. Cardiologia, Ospedale Nuovo Regina Margherita, Roma

¹⁰S.C. Cardiologia 2, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

¹¹Cardiologia, Ospedale Mauriziano, Torino

¹²S.C. Cardiologia, Ospedale Santo Spirito, Roma

¹³S.C. Oncologia, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)

Revisori del Documento

Sandro Barni, Iolanda Enea, Stefania Gori, Chiara Lestuzzi, Stefano Oliva, Carmine Pinto, Sonia Tosoni

Consensus Document Approval Faculty in Appendice 1

In Italy, cardiovascular diseases and cancer are the leading causes of death. Both diseases share the same risk factors and, having the highest incidence and prevalence in the elderly, they often coexist in the same individual. Furthermore, the enhanced survival of cancer patients registered in the last decades and linked to early diagnosis and improvement of care, not infrequently exposes them to the appearance of ominous cardiovascular complications due to the deleterious effects of cancer treatment on the heart and circulatory system. The above considerations have led to the development of a new branch of clinical cardiology based on the principles of multidisciplinary collaboration between cardiologists and oncologists: Cardio-oncology, which aims to find solutions to the prevention, monitoring, diagnosis and treatment of heart damage induced by cancer care in order to pursue, in the individual patient, the best possible care for cancer while minimizing the risk of cardiac toxicity. In this consensus document we provide practical recommendations on how to assess, monitor, treat and supervise the candidate or patient treated with potentially cardiotoxic cancer therapy in order to treat cancer and protect the heart at all stages of the oncological disease.

Key words. Cancer; Cardio-oncology; Cardiotoxicity; Cardiovascular disease.

G Ital Cardiol 2017;18(1):14-66

1. Introduzione	15	3.1.6 Biomarcatori	23
2. Valutazione del rischio cardiovascolare prima del trattamento	17	3.1.6.1 Troponine	24
3. Monitoraggio del paziente in trattamento chemioterapico	18	3.1.6.2 Peptidi natriuretici	25
3.1 Scompenso cardiaco da farmaci antitumorali	18	3.1.7 Strategie di riduzione della tossicità	26
3.1.1 Dimensioni del problema	18	3.1.7.1 Riduzione della dose e modifica degli schemi di somministrazione	26
3.1.2 Fattori di rischio legati al trattamento	19	3.1.7.2 Prevenzione farmacologica della disfunzione sistolica e dell'insufficienza cardiaca	26
3.1.3 Fattori di rischio paziente-correlati	22	3.1.8 Monitoraggio e trattamento delle cardiomiopatie da chemioterapici	27
3.1.4 Strumenti per la diagnosi precoce: imaging e biomarcatori	22		
3.1.5 Diagnostica strumentale	22		

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Luigi Tarantini S.C. Cardiologia, Ospedale San Martino, Azienda ULSS 1, Viale Europa 22, 32100 Belluno
e-mail: luigi.tarantini@gmail.com

SNODI CLINICO-GESTIONALI IN AMBITO CARDIONCOLOGICO

3.1.8.1	Terapie elettriche	28
3.1.8.2	Assistenza meccanica al circolo	28
3.1.8.3	Conclusioni	28
3.2	Cardiopatía ischemica	28
3.2.1	Cardiopatía ischemica come epifenomeno del trattamento oncologico	28
3.2.2	Come valutare il paziente da sottoporre a terapia con fluoropirimidine (fluorouracile e capecitabina)	29
3.2.3	Come trattare la cardiopatía ischemica che si manifesta in corso di terapia con fluoropirimidine (fluorouracile e capecitabina)	29
3.2.4	"Rechallenge" del paziente con precedente cardiotossicità da fluoropirimidine	29
3.2.5	Cardiopatía ischemica e farmaci anti-angiogenici	30
3.2.6	Cardiopatía ischemica come manifestazione di tossicità da radioterapia	30
3.2.7	Management medico e interventistico	30
3.3	Aritmie	31
3.3.1	Bradicardia	31
3.3.2	Prolungamento dell'intervallo QT	31
3.3.2.1	Triossido di arsenico	32
3.3.2.2	Inibitori delle tirosin-chinasi	32
3.3.2.3	Pazopanib	32
3.3.2.4	Vemurafenib	33
3.3.2.5	Vorinostat	33
3.3.2.6	Antraciclina	33
3.3.3	Capecitabina e fibrillazione ventricolare	33
3.4	Iperensione arteriosa	33
3.5	Tromboembolismo e cancro	34
3.5.1	Tromboembolismo arterioso	34
3.5.2	Tromboembolismo venoso	35
3.5.2.1	Screening dopo tromboembolismo venoso idiopatico e ricerca di cancro occulto	35
3.5.2.2	Tromboprofilassi dei pazienti ospedalizzati chirurgici e medici	36
3.5.2.3	Tromboprofilassi dei pazienti ambulatoriali ad alto rischio	36
3.5.2.4	Trattamento immediato e a lungo termine del tromboembolismo venoso acuto	38
3.5.2.5	Trattamento del tromboembolismo venoso nei pazienti con trombocitopenia	39
3.5.2.6	Trattamento del tromboembolismo venoso ricorrente in corso di terapia anticoagulante	39
3.5.2.7	Terapia con nuovi anticoagulanti orali	39
3.6	La sorveglianza nel follow-up	39
3.6.1	Il ruolo dell'infermiere	42
4	Il paziente anziano	44
4.1	Caratteristiche peculiari dell'anziano	44
4.2	La valutazione multidimensionale geriatrica	45
4.3	Il percorso terapeutico nell'anziano	46
4.4	Conclusioni	47
5	Valutazione del rischio preoperatorio	48
5.1	Obiettivi della valutazione preoperatoria	48
5.1.1	Rischio legato al paziente	48
5.1.2	Rischio legato all'intervento	49
5.1.3	Rischio legato alla chemioterapia e radioterapia	49
5.2	Chirurgia oncologica nei pazienti già sottoposti a rivascularizzazione percutanea	50
6	L'organizzazione delle attività ambulatoriali e il percorso cardioncologico	51
6.1	Considerazioni generali	51
6.2	Il percorso cardioncologico	53
6.2.1	Prevenzione	53
6.2.2	Monitoraggio	53
6.2.3	Follow-up	55
7	Riassunto	55
8	Appendici	55
9	Bibliografia	58

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

ACE	enzima di conversione dell'angiotensina
AICO	Associazione Italiana di Cardioncologia
AIOM	Associazione Italiana di Oncologia Medica
ANMCO	Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri
AVK	antagonisti della vitamina K
BMI	indice di massa corporea
BNP	peptide natriuretico cerebrale
CRT	terapia di resincronizzazione cardiaca
CV	cardiovascolare
DAPT	duplice terapia antiaggregante piastrinica
ESC	Società Europea di Cardiologia
FE	frazione di eiezione
5-FU	5-fluorouracile

HIT	trombocitopenia indotta da eparina
IC	intervallo di confidenza
INR	international normalized ratio
NAO	nuovi anticoagulanti orali
NT-proBNP	frammento N-terminale del proBNP
RMC	risonanza magnetica cardiaca
STEMI	infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST
TEV	tromboembolismo venoso
TVP	trombosi venosa profonda
VEGF	fattore di crescita dell'endotelio vascolare
VGM	valutazione geriatrica multidimensionale

1. INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari (CV) e le neoplasie rappresentano su scala mondiale la causa di circa i due terzi di tutti i decessi¹ e condividono spesso gli stessi fattori di rischio^{2,3}. L'anticipazione diagnostica e l'evolversi delle terapie, sia in cardiologia che in oncologia, hanno migliorato significativamente la prognosi: nel nostro Paese in una recente survey nazionale la mortalità intraospedaliera per infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) è stata solo del 3.9%, mentre quella per non-STEMI del 2.3%⁴; di converso, la probabilità di sopravvivenza a 5 anni nei pazienti neoplastici è ormai stimata al 57% per i maschi e al 63% per le donne (<http://www.registri-tumori.it>); negli Stati Uniti si stima attualmente che il numero di pazienti sopravvissuti al cancro sia di circa 15 milioni ed arriverà a 18 milioni nel 2022⁵. In Italia il numero è di circa 3 milioni e di questi tre quarti circa hanno più di 60 anni (<http://www.registri-tumori.it>). Alla luce di tali dati e a causa del progressivo invecchiamento della popolazione, l'evenienza che ambedue queste patologie possano colpire lo stesso soggetto è abbastanza frequente⁶: in altre parole, un paziente cardiopatico può ammalarsi di tumore, mentre un paziente portatore di una neoplasia può andare incontro a un evento cardiaco. Tale possibilità è amplificata dal miglioramento della sopravvivenza (e la non infrequente guarigione dal proprio tumore), spesso ottenuto grazie a protocolli radio- e chemioterapici aggressivi che possono esporre il paziente agli effetti avversi CV (Tabella 1)⁷.

Le rilevanti implicazioni sulla qualità e durata di vita e, non ultimo, per la sostenibilità del nostro sistema socio-sanitario universalistico, rendono necessaria e ineludibile la gestione collegiale del paziente oncologico. Tale esigenza, emersa chiaramente dagli studi condotti sulla popolazione pediatrica sopravvissuta al cancro, per la quale il rischio di complicanze cardiache rimane una delle principali cause di mortalità/morbilità anche a distanza di molti anni^{8,9}, si sta verificando anche per alcune neoplasie dell'adulto^{10,11}.

Le considerazioni precedenti hanno portato allo sviluppo di una nuova branca della cardiologia clinica: la Cardioncologia, disciplina in cui il modello di gestione del paziente è incentrato sui principi della collaborazione multidisciplinare tra cardiologo, oncologo e medico di assistenza primaria, figura importante soprattutto per la sorveglianza delle complicanze tardive (Figura 1). Essa tenta di trovare la soluzione ai problemi relativi a prevenzione, monitoraggio, diagnosi e trattamento dei danni cardiaci prima, durante e dopo la cura della neoplasia (Figura 2) in modo da perseguire, per il singolo paziente, la miglior cura possibile del cancro minimizzando il rischio cardiaco di tossicità delle terapie proposte¹²⁻¹⁶.

Tale compito è attualmente gravato dall'assenza di solide evidenze caratteristiche degli altri settori della cardiologia "tradizionale": la rapida e tumultuosa attività della ricerca farma-

Tabella 1. Agenti antineoplastici e loro effetti cardiotossici.

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

(continua)

Tabella 1. (segue)

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

^aesempi selezionati sulla frequenza d'utilizzo del farmaco.

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

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

Modificata da Truong et al.⁷

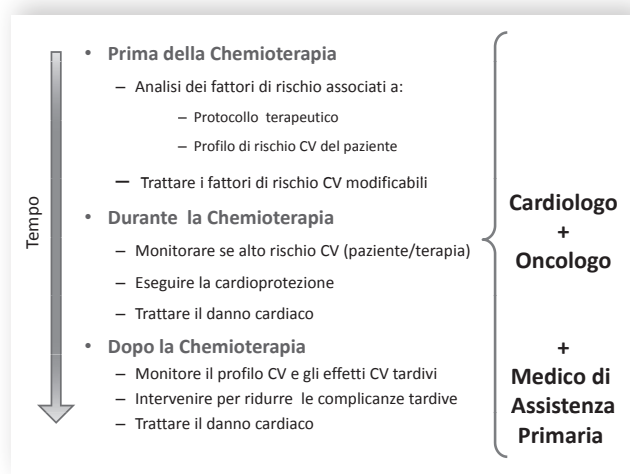


Figura 1. Come realizzare la gestione efficace del paziente oncologico a rischio di danno cardiovascolare (CV).

cologica con il conseguente sviluppo di nuovi farmaci, spesso testati su casistiche di pazienti accuratamente selezionati, la mancanza di un adeguato periodo di follow-up, l'eterogeneità dei criteri di definizione del danno cardiaco rappresentano solo alcuni dei problemi che il cardiologo e l'oncologo devono affrontare nella gestione del singolo paziente. Scopo del presente documento di consenso è fornire ai clinici interessati alla cura dei soggetti con problematiche oncologiche raccomandazioni pratiche su come valutare, monitorare, curare e sorvegliare il paziente allo scopo di poter curare il cancro e salvaguardare il cuore in tutte le fasi della malattia in una logica di medicina "centrata sul paziente" e con spirito collaborativo-collegiale.

2. VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE PRIMA DEL TRATTAMENTO

Le malattie CV, in particolare la cardiopatia ischemica, lo scompenso cardiaco e l'ictus cerebrale, riconoscono una serie di fattori di rischio quali l'ipertensione arteriosa, il fumo di

sigaretta, le dislipidemie, l'obesità, il diabete mellito, l'abuso alcolico e la sedentarietà, a larga prevalenza nella popolazione generale e correlati per buona parte a uno stile di vita non appropriato^{2,3}. Molti di questi fattori rappresentano anche fattori di rischio per le neoplasie: ad esempio l'obesità e il diabete hanno una consistente associazione con i tumori gastrointestinali (pancreas, colon, epatocarcinoma) e condizionano l'incidenza di altre comuni neoplasie quali il cancro della mammella nelle donne in post-menopausa¹⁷⁻²¹. La presenza di diabete può complicare/peggiore la prognosi e ridurre la risposta al trattamento²⁰⁻²³ così come la coesistenza di patologie CV può vincolare la scelta della terapia e la prognosi dei pazienti neoplastici^{6,22}. È noto, d'altra parte, che numerose categorie di farmaci oncologici hanno un effetto cardiotossico (Tabella 1)⁷; per buona parte di esse il rischio è limitato al tempo dell'esposizione al farmaco ed è condizionato dalla presenza e gravità di un'eventuale cardiopatia strutturale coesistente. Il danno CV, tuttavia, può comparire anche a distanza di tempo per l'effetto cardiotossico tardivo dei farmaci e della radioterapia (es. antracicline e radioterapia del mediastino), per le modificazioni del quadro metabolico e del profilo di rischio CV favorito da alcune terapie di lunga durata o con effetti permanenti (es. steroidi, ormonoterapia, interventi chirurgici di ovariectomia o castrazione), per le variazioni dello stile di vita conseguenti alla malattia neoplastica (riduzione dell'attività fisica, sviluppo di depressione)²⁴⁻²⁶. Ciò assume rilevanza clinica non trascurabile in considerazione del miglioramento della sopravvivenza dei pazienti ottenuta nel corso degli ultimi decenni: i superstiti da neoplasie infantili hanno un alto rischio di sviluppare cardiopatie precoci^{8,9} e lo stesso vale per le neoplasie dell'adulto, soprattutto se anziani, come ad esempio le donne in post-menopausa con una neoplasia mammaria o i pazienti con tumore prostatico. In tali categorie di pazienti attualmente la probabilità di morire per motivi non direttamente correlati al tumore è consistente e nella maggioranza dei casi si tratta di eventi CV^{10,11,21,22,26,27}.

A prescindere dalla chemioterapia, il rischio CV, cioè la probabilità di andare incontro a un evento CV (fatale o non fatale), è condizionato dalla presenza o meno, nel singolo individuo, di uno o più fattori di rischio (fumo, ipertensione

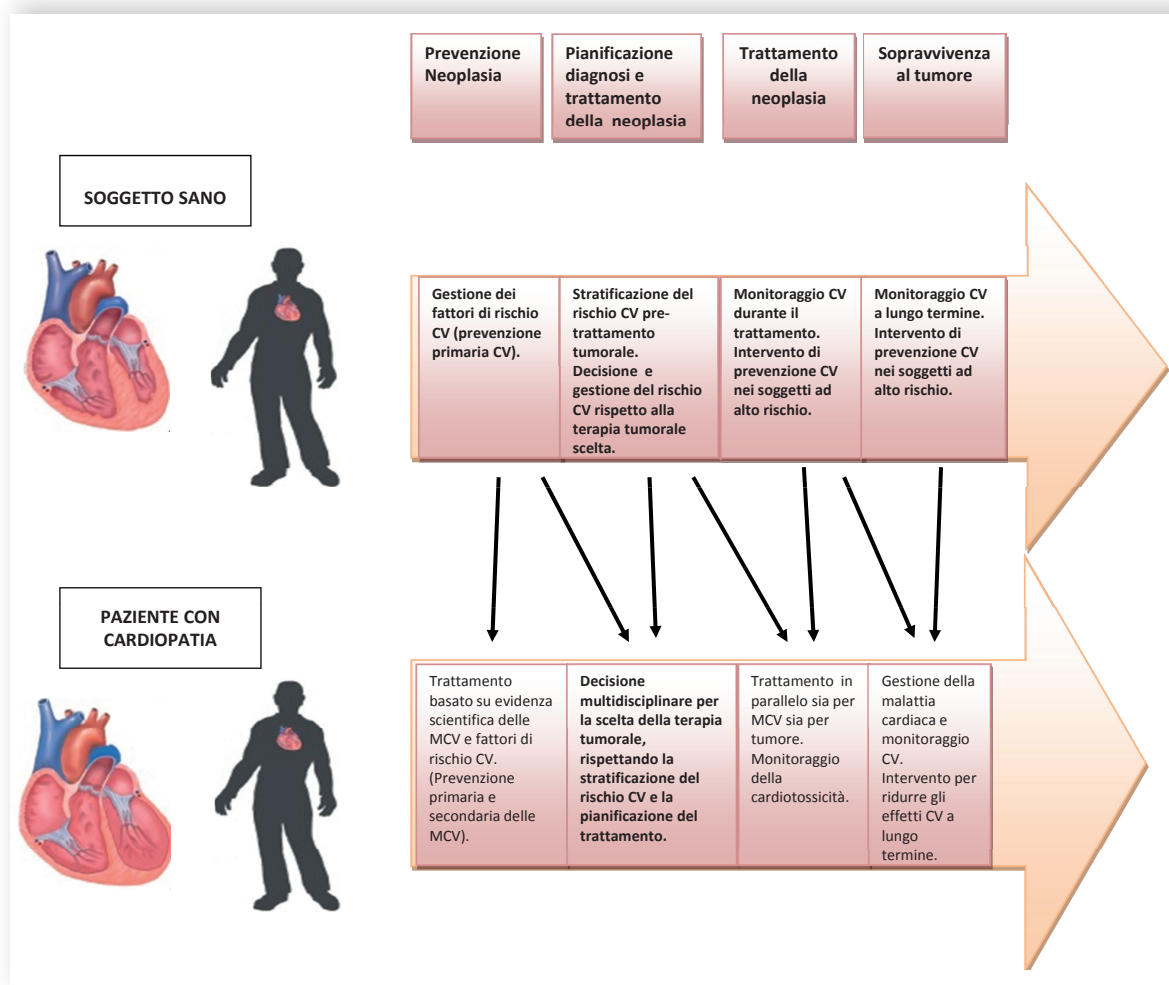


Figura 2. Cardioncologia: *continuum* temporale delle cure nei pazienti con e senza cardiopatia strutturale. CV, cardiovascolare; MCV, malattia cardiovascolare. Modificata da Barac et al.¹².

arteriosa, diabete mellito, dislipidemie, ecc.), la somma dei quali consente di determinare il rischio CV globale e aiuta la programmazione degli interventi preventivi, intesi come modificazione dello stile di vita o terapia farmacologica. Le linee guida del 2016 sulla prevenzione CV della Società Europea di Cardiologia (ESC)²⁸ identificano quattro differenti categorie di rischio CV: basso, moderato, alto e molto alto (Tabella 2).

La classificazione del rischio si basa sulla presenza di una cardiopatia strutturale, sulla presenza di singoli fattori facilmente identificabili, quali la disfunzione renale, il diabete mellito di tipo 2, e sul sistema a punteggio SCORE (v. Appendice 2). Tale punteggio ha consentito l'elaborazione di una carta del rischio di un primo evento aterosclerotico fatale a 10 anni in individui apparentemente sani, e stima il rischio CV globale attraverso semplici parametri quali età, sesso, storia di fumo, livelli di pressione arteriosa sistolica e colesterolemia.

La stima del rischio potrebbe essere utile anche in campo cardioncologico se integrata con i dati relativi al programma terapeutico di chemio- e/o radioterapia della neoplasia. Conoscere il rischio CV basale del soggetto e i possibili effetti causati dalla terapia in programma può agevolare la pianificazione della sorveglianza e la realizzazione delle più appropriate misure di cardioprotezione utili per la gestione del paziente

candidato o sottoposto a terapia oncologica potenzialmente cardi tossica. A tal fine riteniamo che i pazienti candidati a terapia oncologica potenzialmente cardi tossica o affetti da cardiopatia strutturale debbano eseguire prima del trattamento un'attenta valutazione del rischio CV globale e attuare le più appropriate misure di prevenzione primaria e secondaria raccomandate dalle linee guida internazionali²⁸⁻³² (Tabella 3).

3. MONITORAGGIO DEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO

3.1 Scompenso cardiaco da farmaci antitumorali

3.1.1 Dimensioni del problema

L'insufficienza cardiaca, per frequenza e rilevanza prognostica, rappresenta una severa complicanza del trattamento con farmaci antitumorali e può rappresentare un serio problema per la salute e la sopravvivenza dei pazienti potendo comparire anche a distanza di tempo dalla cura del tumore^{7-10,12,33-42}. Sebbene classicamente associata al danno miocardico da antracicline, al pari degli altri ambiti della cardiologia clinica, anche in campo cardioncologico lo scompenso cardiaco può rappresentare la manifestazione finale di differenti proces-

Tabella 2. Classi di rischio cardiovascolare secondo le linee guida 2016 della Società Europea di Cardiologia.

Classe di rischio	
Basso	Individui con un punteggio SCORE <1%.
Moderato	Individui con punteggio SCORE compreso tra ≥1% e <5% a 10 anni. La maggior parte dei pazienti di mezza età appartengono a questa categoria.
Alto	Individui con: – Singolo fattore di rischio molto elevato: in particolare colesterolemia >8 mmol/l (>310 mg/dl) (ipercolesterolemia familiare) o PA ≥180/110 mmHg. – La maggior parte dei pazienti con DM (fatta eccezione per i giovani pazienti con DM di tipo 1 senza altri fattori di rischio maggiori, da considerare soggetti a rischio basso o moderato). – Moderata IRC (GFR 30-59 ml/min/1.73 m²). – SCORE compreso tra ≥5% e <10% a 10 anni.
Molto alto	Pazienti con una delle seguenti condizioni: – Malattia cardiovascolare documentata clinicamente o da inequivocabili reperti ai test di imaging. La documentazione clinica include: pregresso infarto miocardico, sindrome coronarica acuta, procedure di rivascolarizzazione coronarica o in altri distretti arteriosi, ictus/TIA, aneurisma dell'aorta, arteriopatia periferica. La documentazione alle tecniche di imaging include: la presenza di significative placche aterosclerotiche coronariche o nei distretti carotidei e non include alcuni aspetti quali l'aumento dello spessore medio-intimale carotideo. – DM con danno d'organo come la proteinuria o con altri fattori di rischio maggiori come il fumo, marcata ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa non controllata. – Disfunzione renale severa (GFR <30 ml/min/1.73 m²). – SCORE >10%.

DM, diabete mellito; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; IRC, insufficienza renale cronica; PA, pressione arteriosa; TIA, attacco ischemico transitorio.

Modificata da Piepoli et al.²⁸.

si fisiopatologici e comparire in seguito all'uso di numerose classi di farmaci antitumorali (Tabella 1)^{7,43-45}. Ad esempio, la disfunzione ventricolare sinistra e lo scompenso cardiaco possono manifestarsi in seguito all'uso di farmaci che interferiscono con i fattori di crescita dell'endotelio⁴⁶⁻⁶¹, la comparsa di disfunzione ventricolare sinistra acuta ("Takotsubo-like") per verosimile vasospasmo coronarico è descritta in corso di terapia con antimetaboliti del gruppo delle fluoropirimidine⁶²⁻⁶⁵, casi di miocardite e pericardite emorragica si sono verificati in corso di terapia con ciclofosfamide ad alte dosi⁶⁶⁻⁶⁹. La disfunzione ventricolare e lo scompenso cardiaco clinicamente manifesto sono comunque nella maggior parte dei casi legati a danno miocardico diretto per interferenza con i processi vitali dei cardiomiociti (Figura 3)^{43-45,47,70-80}.

Ewer e Lippman⁸¹ hanno proposto una classificazione della cardiotossicità in base al tipo ed estensione del danno e alla sua reversibilità: la *cardiotossicità di tipo I*, tipica delle antracicline, è dose-dipendente e legata a citolisi con danno irreversibile; la *cardiotossicità di tipo II*, tipica del trastuzumab,

è viceversa dovuta ad apoptosi dei cardiomiociti, non correla con la dose ed è caratterizzata da minime alterazioni strutturali e da una consistente probabilità di reversibilità del danno con la sospensione del trattamento. Tale distinzione è stata recentemente messa in dubbio^{80,82} alla luce delle seguenti considerazioni:

- nella pratica clinica gli agenti chemioterapici sono utilizzati raramente da soli, spesso sono preceduti o seguiti da altri trattamenti che possono condizionare la comparsa e l'entità del danno^{69,83};
- la reversibilità del danno, valutata "macroscopicamente" come recupero della funzione contrattile (miglioramento della frazione di eiezione [FE]), può verificarsi anche con le stesse antracicline se si instaura precocemente la terapia di antagonismo neuromonale (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina [ACE], betabloccanti, antialdosteronici)⁸⁴;
- la classificazione non tiene conto delle caratteristiche cliniche e dei fattori di rischio del paziente stesso, né della durata del follow-up.

L'attuale orientamento in termini di valutazione del rischio di cardiotossicità è quello di considerare l'evento "insufficienza cardiaca" come effetto sinergico/combinato di più fattori di rischio legati alla terapia e al paziente^{80,82,85,86}, che pertanto devono essere integrati e gestiti collegialmente (Tabella 4).

3.1.2 Fattori di rischio legati al trattamento (Tabella 1, Figura 3)

È ormai noto da anni che i farmaci della classe delle *antracicline* (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina) sono responsabili in acuto (<1%) e nel medio-lungo periodo (2-5%) dello sviluppo di insufficienza cardiaca secondaria a cardiomiopatia; tale rischio di eventi è chiaramente dose-dipendente⁸⁷. L'indiscussa efficacia terapeutica di questi farmaci, tuttavia, sia in monoterapia o in associazione ad altre molecole, li rende tuttora cardine del trattamento antineoplastico in diversi tipi di tumori solidi ed ematologici (es. mammella, esofago, sarcomi, linfomi). L'incidenza di cardiotossicità è direttamente proporzionale alla dose totale somministrata, diventando inaccettabile per dosaggi totali >450 mg/m²^{87,88}. Nella pratica clinica odierna, nondimeno, a causa dell'aumento della sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trattamenti chemioterapici e del verificarsi di cardiomiopatia e scompenso tardivi con dosaggi di antracicline inferiori, tale limite è stato messo in discussione^{8,9,33,36,89}. Attualmente viene considerata a rischio l'esposizione a dosi cumulative >250 mg/m² di adriamicina (o dose equivalente di epirubicina) soprattutto se siano presenti altri fattori di rischio CV, una cardiopatia strutturale subclinica, il trattamento abbia previsto la radioterapia del mediastino (pregressa o concomitante) o la somministrazione contemporanea di altri farmaci potenzialmente cardiolesivi negli schemi di poli-chemioterapia^{8,9,34,80,85,89}.

Oltre alle antracicline, altri farmaci possono determinare effetti cardiotossici (Tabella 1). Tra questi accenniamo brevemente alle classi di farmaci di più comune impiego:

- *agenti alchilanti* (ciclofosfamide, ifosfamide, melfalan): inibiscono la proliferazione cellulare e la sintesi proteica interferendo con la replicazione e la trascrizione del DNA. La ciclofosfamide può determinare disfunzione ventricolare, con effetto dose-dipendente (≥150 mg/kg e 1.5 g/m² al giorno), subito dopo la sua somministrazione. Nella

Tabella 3. Elementi utili per la gestione del rischio cardiovascolare in pazienti candidati o sottoposti a chemioterapia potenzialmente cardiotossica.

Cosa cercare	Cosa valutare	Come trattare
Cardiopatia nota	Presente/assente ^a	Attuare misure di prevenzione primaria/ secondaria previste dalla linee guida.
Precedente esposizione a chemioterapia cardiotossica e/o radioterapia mediastinica	Presente/assente ^b	In caso di esposizione in paziente asintomatico valutare lo stato cardiovascolare (funzione ventricolare, ischemia silente, stato valvole).
Fumo	Anni/pacchetti ^c	Astensione.
Consumo di alcool	Unita giornaliere	Astensione o uso moderato (1-4 U/die).
Attività fisica	Ore settimana	Incoraggiare attività fisica aerobica lieve-moderata (almeno 3-5h/settimana).
Pressione arteriosa	Ipertensione arteriosa	Ricerca ipertrofia ventricolare. Privilegiare farmaci di comprovata azione cardioprotettiva (ACE-inibitori/sartani, betabloccanti).
Obesità	Calcolare BMI	Riduzione del peso con dieta mediterranea.
Glicemia	Glicemia post-prandiale (2h) o HbA _{1c} se glicemia ≤ 125 mg/dl ma >100 mg/dl	Attuare programma dietetico e di esercizio fisico se intolleranza ai carboidrati, favorire l'uso della metformina nel caso di diabete di tipo 2.
Circonferenza addominale ^d	Stabilire se presente sindrome metabolica	Attuare programma dietetico e di esercizio fisico, e trattamento della dislipidemia.
Assetto lipidico	Colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi	Attuare programma dietetico e di esercizio fisico, statine.
Funzione renale ^e	Creatinina, eGFR	Dieta ipoproteica, trattare eventuale ipertensione arteriosa e dislipidemia.

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; BMI, indice di massa corporea; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; HbA_{1c}, emoglobina glicata; HDL, lipoproteina ad alta densità.

^adefinire tipologia, gravità e stabilità clinica in relazione al programma di cura oncologica.

^bdose "life span" di rischio: antracicline (soglia adriamicina 250-300 mg/m², epirubicina 600-800 mg/m²) e di radiazioni somministrate (35-50 Gy). Nel caso delle radiazioni definire se è stato coinvolto l'emittoce sinistrale.

^csi ottiene moltiplicando il numero di pacchetti di sigarette (20 sigarette) fumati al giorno per il numero di anni di fumo.

^d>102 cm negli uomini, >90 cm nelle donne.

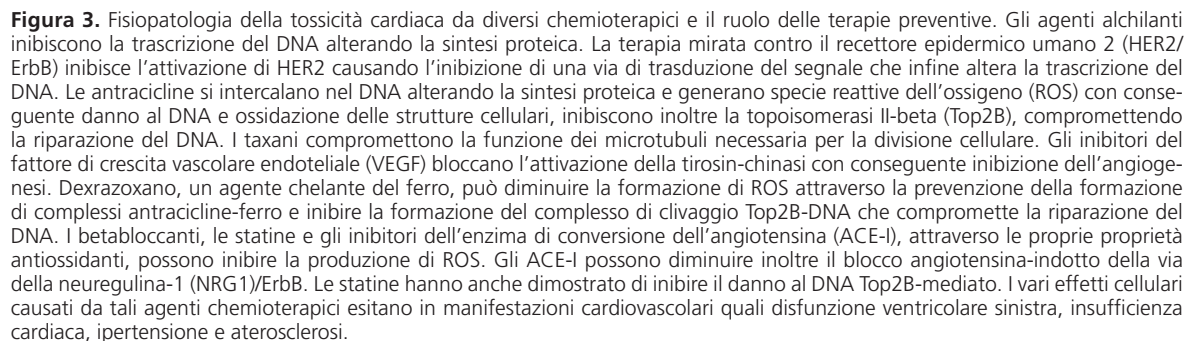
^edisfunzione renale: eGFR <60 ml/min.

popolazione di soggetti candidati a trapianto autologo di midollo osseo è riportata un'incidenza di disfunzione ventricolare sinistra variabile dal 7% al 28% dei pazienti a seconda dello schema di somministrazione^{90,91}. Anche nel caso dell'ifosfamide sono stati riscontrati casi di disfunzione ventricolare severa a dosi che superano 12.5 g/m²⁹²;

- **agenti anti-microtubuli:** i taxani (paclitaxel, docetaxel) interferiscono con il sistema microtubulare delle cellule interrompendone così la divisione cellulare. I taxani interferiscono con il metabolismo e l'escrezione di antracicline⁹³ e possono potenziare il rischio di disfunzione ventricolare, in particolare con l'uso di alte dosi di antracicline. L'incidenza di scompenso cardiaco indotta da tali agenti è relativamente bassa, pari all'1.6% e allo 0.7% nei pazienti trattati rispettivamente con e senza antracicline¹³. L'infusione lenta o la somministrazione sequenziale con intervalli crescenti tra paclitaxel e doxorubicina possono attenuare il danno cardiaco così come i nuovi protocolli di chemioterapia adiuvante senza antracicline attualmente in uso^{83,94,95};
- **farmaci anti-HER2:** l'iper-espressione del recettore 2 per il fattore di crescita epidermico (HER2/ErbB2) nel carcinoma mammario conferisce al tumore una spiccata aggressività e resistenza ai trattamenti tradizionali. L'introduzione delle nuove terapie mirate contro tale recettore ha sostanzialmente migliorato la prognosi del carcinoma mammario HER2+. Tuttavia lo stesso recettore è espresso

anche nei cardiomiociti ed è di fondamentale importanza nella risposta allo stress⁷⁸. L'uso dei farmaci che interferiscono con tale sistema, pertanto, possono determinare la comparsa di disfunzione ventricolare sinistra o scompenso cardiaco clinicamente manifesto. Il trastuzumab, anticorpo monoclonale diretto contro il recettore HER2/ErbB2, soprattutto se usato con le antracicline, può determinare scompenso cardiaco. Nei trial clinici che hanno utilizzato tale anticorpo in terapia adiuvante del carcinoma mammario, l'incidenza di disfunzione ventricolare sinistra è risultata del 20% circa e quella di scompenso clinicamente evidente approssimativamente intorno all'1.5%⁸¹. Tuttavia nei registri del mondo reale con casistiche di pazienti non selezionati l'incidenza del danno cardiaco risulta più frequente^{10,96,97}. Oltre che nel carcinoma mammario, trastuzumab è approvato anche per il trattamento di prima linea del carcinoma gastrico HER2-positivo, in associazione a cisplatino e fluoropirimidina⁹⁸.

La classe degli agenti contro il recettore HER2/ErbB2 si sta espandendo, e negli ultimi anni sono entrati in uso: il *lapatinib*, farmaco orale che agisce come duplice inibitore delle tirosin-chinasi dei recettori EGFR (HER1/ErbB1) e HER2/ErbB2, è approvato in Italia per il trattamento del carcinoma mammario HER2-positivo metastatico in associazione a capecitabina o inibitore dell'aromatasi dopo il fallimento di un regime contenente trastuzumab; il *pertuzumab*, anticorpo monoclonale



che attacca il recettore HER2/ErbB2 in un punto differente del trastuzumab, è approvato in Italia per il trattamento del carcinoma mammario HER2-positivo metastatico in associazione a trastuzumab e taxani; infine, sempre per il carcinoma mammario metastatico HER2-positivo dopo fallimento di un precedente regime contenente trastuzumab, il trastuzumab emtansine, anticorpo anti-HER2/ErbB2 coniugato con un agente citotossico: il DM1. Tali agenti non sembrano provocare una tossicità additiva rispetto al solo trastuzumab⁹⁹⁻¹⁰¹.

reversibile con la sospensione del trattamento e opportuna terapia cardiologica⁴⁷⁻⁶¹.

G ITAL CARDIOL | VOL 18 | GENNAIO 2017

Tabella 4. Fattori di rischio da cardiotoxicità da antracicline.

Fattore di rischio	
Dose cumulativa (per la durata della vita)	Dose cumulativa totale (adriamicina >450 mg/m ² ; epirubicina >900 mg/m ²) aumenta marcatamente il rischio nel lungo termine.
Durata del follow-up	Il rischio aumenta con il prolungamento della sopravvivenza per dosi > 250 mg/m ² .
Velocità di somministrazione	Il rischio di cardiotoxicità acuta è minore riducendo la velocità d'infusione.
Dose individuale	Singole dosi elevate aumentano il rischio di tossicità tardiva.
Tipo di antraciclina	Le antracicline liposomiali sono meno cardiotoxiche.
Radioterapia	>30 Gy prima o concomitante alla somministrazione aumenta il rischio di cardiotoxicità.
Chemioterapia complementare	Trastuzumab, bevacizumab, paclitaxel, agenti alchilanti (ciclofosfamide, ifosfamide, melfalan), bleomicina, vincristina.
Fattori di rischio cardiovascolare preesistenti	Iperensione, cardiopatia ischemica, valvulopatie, precedenti trattamenti cardiotoxici.
Comorbidità	Diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva, disfunzione renale, insufficienza epatica, obesità, distiroidismo, disionia, sepsi.
Età	Giovani e anziani sono a maggior rischio.
Sesso	Le donne sono a maggior rischio degli uomini.
Fattori aggiuntivi	Trisomia 21 e razza afro-americana sono a maggior rischio.

Sintesi da Zamorano et al.⁴³, Harake et al.⁸⁵, Takemura e Fujiwara⁸⁶.

comparire dopo 5 anni dall'esposizione iniziale continuando poi per tutta la durata del follow-up durato 3 decenni¹⁰⁴.

3.1.3 Fattori di rischio paziente-correlati

I risultati dei grandi trial sui farmaci oncologici e dei registri che hanno incluso pazienti non selezionati hanno portato a identificare alcuni fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco post-chemioterapia. L'età avanzata si è confermata, per diversi regimi di trattamento, uno dei più forti predittori indipendenti di tossicità^{10,88,96,99,105-107}. A parità di dose cumulativa, pazienti di età >65 anni trattati con antracicline hanno un rischio decisamente superiore di sviluppare scompenso cardiaco rispetto a pazienti più giovani⁸⁸, lo stesso vale per il trastuzumab^{10,105-108}. Come già accennato, la popolazione dei pazienti oncologici è spesso in gran parte sovrappopolabile, per caratteristiche demografiche e comorbidità, a quella dei soggetti a rischio CV. Questo è particolarmente vero negli anziani, popolazione spesso sotto-rappresentata nei trial clinici randomizzati e in cui coesistono frequentemente alterazioni cardiache ed i tradizionali fattori di rischio CV. La preesistenza di una cardiopatia, intuitivamente, espone i pazienti al rischio di cardiotoxicità. Analoghi risultati emergono per l'ipertensione, il diabete, la disfunzione renale, l'obesità^{34,36,40,85,86,98,108-111}. Recentemente sono stati proposti sistemi di punteggio per quantificare il rischio di cardiotoxicità che tengono conto sia della chemioterapia sia dei fattori di

rischio CV del paziente¹¹²⁻¹¹⁵. Tale promettente approccio, tuttavia, non trova consenso unanime e richiede ulteriore verifica e validazione su campioni esterni.

3.1.4 Strumenti per la diagnosi precoce: imaging e biomarcatori

La cardiomiopatia da chemioterapia, se non prontamente diagnosticata e trattata, è certamente tra le forme di cardiopatia più difficili da curare ed ha una prognosi peggiore rispetto alle altre forme di cardiomiopatia¹¹⁶. È quindi cruciale il riconoscimento precoce del danno miocardico al fine di attuare le misure necessarie a limitarne l'entità e arrestarne la progressione^{84,117}; la sfida della comunità cardiologica è quindi quella di sviluppare parametri (strumentali e/o biochimici) in grado di identificare le modificazioni iniziali della funzione miocardica che possano predire lo sviluppo di insufficienza cardiaca.

3.1.5 Diagnostica strumentale

Tra le tecniche di imaging a disposizione, un ruolo predominante è svolto dall'ecocardiografia, tecnica non invasiva, ripetibile, disponibile e relativamente economica. Il parametro più utilizzato per definire la presenza di danno miocardico è certamente la FE; tuttavia cali significativi di FE si manifestano spesso tardivamente, quando il danno miocardico è avvenuto da tempo ed è ormai irreversibile. Nonostante questa e altre limitazioni, la misura della FE del ventricolo sinistro resta attualmente il parametro di riferimento comunemente utilizzato in clinica per la determinazione del danno miocardico da chemioterapici⁸⁰, anche se lo sforzo è volto alla ricerca di parametri più fini, precoci, accurati e riproducibili che possano predire con sufficiente potenza lo sviluppo futuro di scompenso cardiaco¹¹⁸⁻¹²² (Tabella 5). Appaiono interessanti anche i risultati ottenuti con la risonanza magnetica cardiaca (RMC) che, oltre ad una più accurata stima di volumi ventricolari, FE e funzione ventricolare destra, consente (RMC con gadolinio) di identificare aree di vacuolizzazione ed edema miocardico (sequenze precoci T1 e T2 pesate dopo gadolinio) che paiono essere espressione precoce di necrosi/apoptosi cellulare e potrebbe pertanto agevolare l'identificazione dei pazienti meritevoli di stretto follow-up e di avvio precoce alla terapia di antagonismo neuroormonale (ACE-inibitori, betabloccanti). Inoltre, nel corso del follow-up di medio e lungo periodo, la presenza di fibrosi miocardica (identificata con le sequenze tardive con gadolinio) sembra costituire un fattore prognostico sfavorevole, analogamente a quanto descritto per altre cardiomiopatie; questi dati necessitano nondimeno ulteriori conferme in studi condotti su ampie casistiche. Per tali motivi la RMC è al momento indicata solo in casi particolari^{118,120-123}. Per il rischio legato all'esposizione dei pazienti alle radiazioni e per la non ottimale sensibilità del calo della FE con le attuali apparecchiature, le tecniche nucleari non sono più da considerare esame di prima scelta nello screening e nel follow-up del danno cardiaco da chemioterapia¹¹⁸. Nella Tabella 6 e nella Figura 4 proponiamo lo schema per il monitoraggio della FE effettuato con tecniche ecocardiografiche nei pazienti a cui vengano somministrate antracicline. La valutazione deve essere più frequente con l'aumentare della dose e la sorveglianza va protratta dopo il trattamento: nel primo anno, dopo 2-5 anni e dopo 5 anni, sempre tenendo in considerazione la dose somministrata e il rischio CV del paziente¹²⁴. Nella Tabella 7¹²⁵ e nella Figura 5 è invece esemplificato il monitoraggio da effettuare nei

SNODI CLINICO-GESTIONALI IN AMBITO CARDIONCOLOGICO

Tabella 5. Schema riassuntivo dei parametri strumentali utilizzati per identificare il danno da chemioterapici.

Metodica utilizzata	Parametro strumentale	Valori diagnostici per cardiotossicità	Limiti
Ecocardiografia a riposo	FE	- Calo >5% con FE <55% se paziente sintomatico per SC - Calo >10% con FE <55% se paziente asintomatico	- Finestra acustica (meglio con contrasto ecografico) - Dipendenza da stato emodinamico - Variabilità intra- e inter-operatore (meglio con eco 3D) - Alterazioni tardive e irreversibili
Eco-dobutamina	FE, FS	Calo di FE e/o FS durante stress farmacologico con dobutamina ad alte dosi	Risultati coerenti ma da piccoli studi, non confermati
Eco-color Doppler, DTI	Parametri diastolici: IVRT, DT, E/A, e', a'	Disfunzione diastolica (↑ IVRT e DT, ↓ in E, e' e rapporto E/A)	- Dati discordanti su potere predittivo di disfunzione futura - Non raccomandati per monitoraggio
DTI	Velocità miocardiche anulus mitralico (S') settale e laterale	Riduzione al di sotto di 15 cm/s (settale) e 20 cm/s (laterale)	- Dati discordanti tra diversi studi - Frequente riduzione S' in pazienti con pregressa chemioterapia, senza sviluppo di SC
Speckle tracking 2D	Strain longitudinale globale	Riduzione di >15% rispetto al basale a pochi giorni dalla terapia sembra predire futuro calo di FE	- Necessità di software dedicati - Risultati ancora da confermare su larga scala
RMC			
Sequenze cine senza mdc	Volumi VS e VD, FE di VS e VD	Maggiore accuratezza e riproducibilità nell'identificare cali di FE	- Costi - Disponibilità sul territorio
Sequenze tardive dopo mdc (gadolinio)	Enhancement precoce (edema) e tardivo (fibrosi)	- Edema intramiocardico visto in corso di terapia con trastuzumab e ↓ FE - Fibrosi si associa a prognosi sfavorevole	Risultati relativi a significato prognostico di edema e fibrosi da confermare su larga scala

2D, bidimensionale; 3D, tridimensionale; DT, tempo di decelerazione; DTI, Doppler tissutale; FE, frazione di eiezione; FS, accorciamento frazionale; IVRT, tempo di rilasciamento isovolumetrico; mdc, mezzo di contrasto; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SC, scompenso cardiaco; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

Tabella 6. Monitoraggio cardiaco della frazione di eiezione in pazienti trattati con antracicline.

Dose cumulativa di antracicline (mg/m ²) ^a	Prima del trattamento	Durante il trattamento	Alla fine del trattamento	1 anno dopo il trattamento	2-5 anni dopo il trattamento	>5 anni dopo il trattamento
<200	Sì	Come clinicamente indicato	Sì	Follow-up ad 1 anno	Follow-up a 2 e 5 anni	Come clinicamente indicato
200-300	Sì	Dopo 200 mg/m ²	Sì	Follow-up a 5 mesi ed 1 anno	Follow-up a 2, 3 e 5 anni	Come clinicamente indicato
300-400	Sì	Dopo 200, 300 e 350 mg/m ²	Sì	Follow-up a 6 mesi ed 1 anno	Follow-up annuale	Follow-up ogni 2 anni
>400	Sì	Dopo 200, 300, 350 e 400 mg/m ²	Sì	Follow-up a 3 e 6 mesi ed 1 anno	Follow-up annuale	Follow-up annuale

^adosi cumulative date per la doxorubicina; per mitoxantrone moltiplicare la dose per 2, per epirubicina e preparazioni liposomiali moltiplicare la dose per 1.5

Modificata da Ewer e Ewer¹²⁴.

pazienti in trattamento con trastuzumab, nel caso in cui si verifichi una prima riduzione della FE e l'eventuale risomministrazione ("rechallenge") del farmaco dopo l'eventuale recupero ottenuto con la sospensione dell'anticorpo e la somministrazione della terapia cardiologica.

3.1.6 Biomarcatori

Un ruolo importante nell'identificazione precoce del danno potrebbe essere svolto, almeno in un prossimo futuro,

dall'uso dei biomarcatori (Tabella 8). Il razionale dell'uso di marcatori nel danno da antracicline è intuitivo: le alterazioni strutturali indotte dallo stress ossidativo provocano apoptosi e necrosi cellulare con conseguente rilascio in circolo di prodotti intracellulari che diventano dosabili già durante il trattamento o nelle prime fasi dopo il termine dello stesso. Oltre a molecole emergenti (mieloperossidasi, proteina C-reattiva, ossido nitrico, isoenzima BB della glicogeno fosforilasi, ecc.), di cui significato e cinetica devono

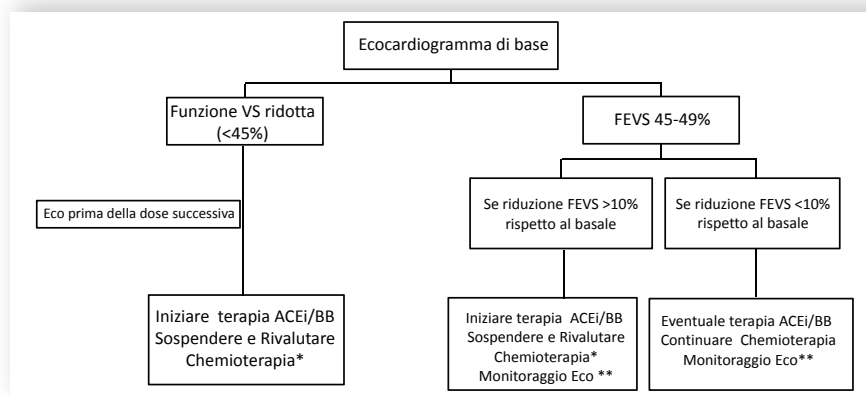


Figura 4. Monitoraggio con ecocardiografia e gestione della cardiomiopatia indotta da antraciclina. Vedere il testo per la periodicità dei controlli nel follow-up.

ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; BB, betabloccanti; FE, frazione di eiezione; VS, ventricolare sinistra.

*valutare eventuale chemioterapia alternativa.

**alla fine della chemioterapia o dopo dose cumulativa >250 mg/m², nel follow-up in base alla dose somministrata e al rischio cardiovascolare del paziente.

Tabella 7. Prevenzione, monitoraggio e gestione degli eventi cardiaci in pazienti sottoposti a terapia con trastuzumab.

Trattamento	Profilo del paziente	Strategia di gestione
Prima della terapia con T	A. Anamnesi cardiologica negativa, fattori di rischio CV assenti, FE normale	Trattare e monitorare FE ogni 3 mesi.
	B. Anamnesi cardiologica positiva e/o presenza di fattori di rischio	Trattare con T, indagare su eventuale sintomatologia ed effettuare esame obiettivo prima di ogni ciclo. Trattare efficacemente i fattori di rischio.
	C. FE ridotta	Trattare la bassa FE (ACE-inibitori o sartani, betabloccanti) e rivalutare dopo 4 settimane. La decisione sull'inizio del T è su base individuale.
Durante la terapia con T	Prima riduzione della FE ^a	Sospendere il T per 1 mese. A. Trattare SC e rivalutare: 1. Recupero totale della FE: risomministrare T 2. FE permane ridotta: intensificare la terapia per SC e rivalutare 3. Se FE rimane bassa: decisione su T su base individuale.
	Seconda riduzione della FE	A. Stop definitivo del T. B. Se T è l'unica opzione terapeutica, sospendere e massimizzare la terapia per SC. [Considerare la sospensione permanente del T sulla base di un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio].
Dopo la terapia con T	Nessuna modifica della FE e nessun sintomo durante la terapia con T	Se precedenti antraciclina è necessario monitorare la FE alla fine del trattamento e dopo 1, 2 e 5 anni se Doxo <200 mg/m ² . Monitoraggio più rigoroso se Doxo >200 mg/m ² . Nel caso di solo T, si consiglia follow-up, considerando gli ultimi risultati degli studi retrospettivi nel mondo reale.
	FE ridotta o presenza di sintomi di insufficienza cardiaca	Continuare la terapia per SC. Monitorare secondo le linee guida per SC. La durata della terapia per SC è variabile, se precedenti antraciclina potrebbe essere necessaria a vita.

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; CV, cardiovascolare; Doxo, doxorubicina; FE, frazione di eiezione; SC, scompenso cardiaco; T, trastuzumab.

^a>15% assoluta o >10% e sotto il limite inferiore di normalità (50%).

Modificata da Tocchetti et al.¹²⁵.

essere ancora chiariti, i marcatori più spesso valutati sono le troponine cardiache (troponina T, troponina I, troponina T ad elevata sensibilità) e i peptidi natriuretici (peptide natriuretico cerebrale [BNP], frammento N-terminale del proBNP [NT-proBNP]).

3.1.6.1 TROPONINE

Dalle esperienze pubblicate negli ultimi 10 anni, è ormai dimostrato che un rilascio persistente di troponine a distanza di 1 mese dal termine del trattamento con antraciclina ad alte dosi è un parametro affidabile per l'identificazione dei

SNODI CLINICO-GESTIONALI IN AMBITO CARDIONCOLOGICO

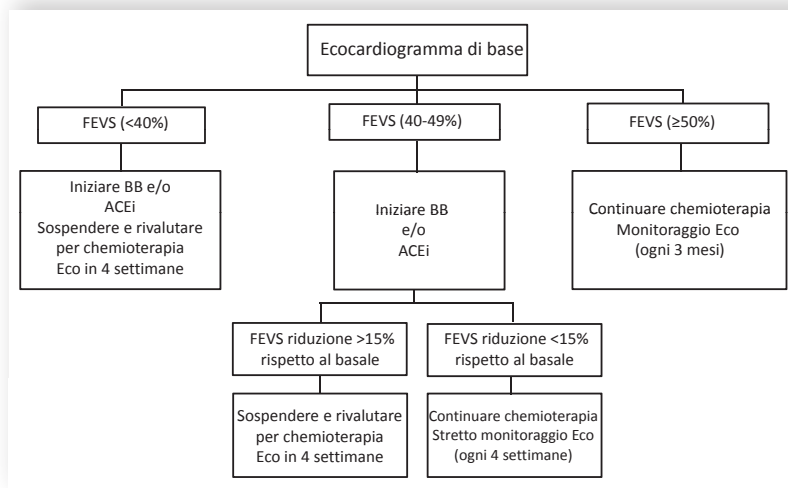


Figura 5. Monitoraggio con ecocardiografia e gestione della cardiomiopatia indotta da trastuzumab.
ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; BB, betabloccanti; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra.

Tabella 8. Biomarcatori e stratificazione del rischio.

Tipo di marcatore	Popolazione studiata	Risultati e osservazioni
TnT, TnI, hsTnT	Antracicline: misurazione basale, al termine dell'infusione e a 1 mese	Elevato valore predittivo (soprattutto negativo) in antracicline ad alte dosi. Forse fattore prognostico sfavorevole in dosi medie e basse.
TnT, TnI, hsTnT	Trastuzumab (in carcinoma mammario metastatico): rilevazione basale, a 2 e 4 mesi dall'avvio del trattamento	Sembra anticipare di circa 2 mesi lo sviluppo di disfunzione sistolica. Maggiore VPP se associato a calo di strain longitudinale. Risultati da confermare in ampi studi.
BNP, NT-proBNP	Antracicline (in carcinoma mammario): prima e dopo il trattamento	Aumento >36% rispetto al basale sembra correlare con disfunzione sistolica del VS. Risultati contrastanti in studi diversi.
BNP, NT-proBNP	Trastuzumab	Pochi studi, risultati non univoci.

BNP, peptide natriuretico cerebrale; hsTnT, troponina T ad elevata sensibilità; NT-proBNP, frammento N-terminale del proBNP; TnI, troponina I; TnT, troponina T; VPP, valore predittivo positivo; VS, ventricolo sinistro.

pazienti a rischio, avendo un soddisfacente valore predittivo positivo, ma soprattutto un elevato valore predittivo negativo (in alcuni studi prossimo al 100%)¹²⁶. In alcuni studi il rilascio delle troponine è risultato proporzionale all'entità di disfunzione futura, fornendo un ulteriore potenziale strumento di stratificazione prognostica¹²⁶⁻¹²⁹. Risultati meno chiari si sono osservati in pazienti trattati con dosi medie o basse di antracicline, nei quali un significativo rilascio di troponina è stato osservato raramente e senza che questo correlasse con la futura disfunzione sistolica o diastolica. Nei pazienti trattati con trastuzumab in associazione ad antracicline, il picco di rilascio enzimatico sarebbe stato identificato a 2 e 4 mesi dall'avvio della terapia, con una buona capacità di predire il calo di FE nei mesi successivi; il valore predittivo di questo parametro, in un singolo studio¹²⁷, era incrementato dalla contestuale riduzione dei valori di strain longitudinale globale. Non è al momento noto il valore predittivo della troponina nei pazienti trattati con trastuzumab senza antracicline, così come non abbiamo ancora a disposizione studi multicentrici randomizzati che confermino se questo tipo di monitoraggio è alternativo alle tecniche ecocardiografiche¹³⁰.

3.1.6.2 PEPTIDI NATRIURETICI

Ancora meno univoci appaiono i risultati degli studi condotti con i peptidi natriuretici. Il razionale del loro uso risiede nella capacità di questi biomarcatori di riflettere le variazioni emodinamiche, come l'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare e la persistente attivazione neurormonale che ne consegue. Diversi studi hanno osservato incrementi significativi di BNP o NT-proBNP durante o dopo trattamento con antracicline^{129,131-135} ma pochi di questi hanno dimostrato una correlazione significativa con il progressivo sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco¹³³⁻¹³⁵.

Analogamente, la ricerca di correlazione tra peptidi natriuretici e tossicità da trastuzumab ha fornito risultati contrastanti.

In conclusione, i dati finora disponibili sull'uso dei biomarcatori non sono attualmente considerati sufficientemente solidi da far proporre una modalità di monitoraggio alternativa all'ecocardiogramma seriato. Tuttavia è ragionevole supporre che incrementi significativi e persistenti dei marcatori debbano considerarsi "campanelli di allarme" e quindi indurre uno stretto monitoraggio clinico e strumentale ed il conseguente più appropriato trattamento farmacologico.

3.1.7 Strategie di riduzione della tossicità

In assenza di trattamenti risolutivi che possano far regredire il danno miocardico da antracicline una volta che esso sia avvenuto, è importante identificare strategie di trattamento che si associano alla riduzione del rischio (Tabella 9).

3.1.7.1 RIDUZIONE DELLA DOSE E MODIFICA DEGLI SCHEMI DI SOMMINISTRAZIONE

È ormai noto che il rischio di tossicità da antracicline è dipendente dalla dose totale somministrata. Studi retrospettivi e registri osservazionali hanno mostrato un altro importante aspetto: l'incidenza di scompenso sembra essere minore se la somministrazione del farmaco avviene settimanalmente, invece che ogni 3 settimane come di routine, o se la singola infusione dura più a lungo (oltre 6h, in alcuni studi anche 48-96h)¹³⁶. Questi risultati fanno intuire che la tossicità sia correlata, oltre che alla dose totale di farmaco, ai picchi di concentrazione raggiunti durante i trattamenti.

Antracicline liposomiali. L'uso di antracicline incapsulate in un vettore macromolecolare (liposoma) sembra essere associato a una minore tossicità cardiaca; ciò è dovuto al fatto che il volume di distribuzione è ridotto rispetto a quello delle antracicline libere, con minore diffusione del farmaco nei tessuti sani e maggiore nel sito d'azione (tessuto neoplastico). Ormai numerose esperienze, in diversi contesti clinici (carcinoma mammario metastatico, malattie linfoproliferative, terapia adiuvante nel carcinoma mammario), hanno confermato che le formulazioni liposomiali, pegilate o non pegilate, conservano analogo effetto terapeutico rispetto alla doxorubicina libera e dovrebbero quindi essere utilizzate in pazienti a maggior rischio di cardiotoxicità (pazienti a rischio CV, età >65 anni, pregresso trattamento con antracicline). Restano tuttavia alcuni punti da chiarire: i dati di sicurezza ed efficacia derivano da studi retrospettivi, mancano studi di confronto diretto tra le diverse formulazioni di antracicline¹³⁷.

Agenti ferro-chelanti. Questi agenti, di cui il rappresentante più noto è il dexrazoxano, riducono la formazione di radicali liberi in seguito alla terapia con antracicline, riducen-

do in ultima analisi lo stress ossidativo a livello dei cardiomiociti; recentemente, inoltre, è stato identificato un secondo meccanismo di protezione, il dexrazoxano infatti, legandosi alla topoisomerasi 2 beta ne previene l'aggancio con le antracicline riducendo in tal modo il danneggiamento del DNA mediato dall'inattivazione di tale enzima¹³⁸. Il loro uso è proposto ormai da molti anni, gli studi che si sono succeduti nel tempo hanno fornito risultati contrastanti, sia in termini di efficacia (nel prevenire la cardiotoxicità), sia in termini di sicurezza (sospetta riduzione di "response rate" ai trattamenti nel gruppo trattato, dubbio aumento di secondi tumori nel lungo periodo). Recenti metanalisi, tuttavia, non hanno confermato l'effetto "mitigante" sull'azione antitumorale delle antracicline rilevando al contempo una riduzione significativa (-70%) dell'incidenza di insufficienza cardiaca subclinica e clinicamente evidente^{139,140}. Ciononostante il dexrazoxano è al momento indicato per la prevenzione della tossicità cardiaca solo nel caso di donne con neoplasia mammaria metastatica già esposte in precedenza a elevate dosi di antracicline (>300 mg/m² di doxorubicina, o >540 mg/m² di epirubicina) e nelle quali sia necessaria la loro somministrazione. Secondo alcuni autori potrebbero beneficiare altre categorie di pazienti quali pazienti pediatrici con leucemia linfatica acuta ad alto rischio o quelli con sarcoma in cui è prevista la somministrazione di dosi elevati di doxorubicina¹³⁸.

3.1.7.2 PREVENZIONE FARMACOLOGICA DELLA DISFUNZIONE SISTOLICA E DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

Nel corso degli anni sono stati condotti numerosi tentativi di utilizzare i farmaci per la terapia dell'insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con antracicline allo scopo di prevenire lo sviluppo di disfunzione ventricolare e la progressione verso lo scompenso cardiaco clinicamente manifesto¹⁴¹⁻¹⁴⁶. Gli studi prospettici di comparazione con placebo, di solito condotti su campioni relativamente piccoli e omogenei e con follow-up di breve durata, hanno riscontrato un effetto significativo nella prevenzione della riduzione della FE da parte degli agenti anti-sistema renina-angiotensina e dei betabloccanti. Sebbene tali risultati siano molto promettenti, è da sottolineare che la riduzione della FE nel gruppo di controllo spesso era al di so-

Tabella 9. Strategie di contenimento del rischio di cardiotoxicità.

Tipo di strategia	Vantaggi	Limiti
Infusioni settimanali (invece che trisettimanali)	Minori picchi ematici, osservata incidenza di scompenso 0.8% (vs 2.9% con schema tradizionale).	Solo studi retrospettivi.
Infusione prolungata (>6h) (invece di bolo rapido)	Minori picchi ematici, ridotta incidenza di scompenso.	Necessità di accesso venoso centrale, con aumento di costi, tempi di preparazione e assistenza, rischio di infezioni.
Epirubicina	Migliore tolleranza rispetto alla doxorubicina.	Costi più elevati della doxorubicina.
Antracicline liposomiali (pegilate o non pegilate)	- Minore volume di distribuzione, con maggiore concentrazione sul tessuto neoplastico. - Minore cardiotoxicità.	- Non disponibili studi di confronto diretto con doxorubicina libera. - Maggiore incidenza di EPP.
Agenti chelanti del ferro (dexrazoxano)	- Effetto protettivo su cardiotoxicità acuta - Indicato nel trattamento delle lesioni da stravasamento di antracicline. - Indicato attualmente solo in pazienti con carcinoma mammario metastatico già trattate in precedenza con alte dosi di antracicline.	- Non disponibili dati di sicuro effetto protettivo su tossicità tardiva. - Dubbio aumento di secondi tumori nel lungo periodo.

EPP, eritrodisestesia palmo-plantare.

pra del limite inferiore di normalità. Evidenze dal mondo reale indicano che tali farmaci hanno un indubbio effetto cardioprotettivo^{147,148}, vi è pertanto la necessità di programmare ulteriori studi che coinvolgano differenti tipologie di pazienti e con follow-up più prolungati allo scopo di stabilire più chiaramente come utilizzare tali farmaci in questo ambito qualora non vi siano altre indicazioni cliniche in cui il loro uso sia consolidato (ipertensione, diabete, cardiopatia ischemica, ecc.). Le stesse considerazioni valgono per l'uso delle statine¹⁴⁹ e per lo spirolattone¹⁵⁰.

3.1.8 Monitoraggio e trattamento delle cardiomiopatie da chemioterapici

Qualora insorga disfunzione/scompenso cardiaco la terapia, anche per queste forme di cardiopatia, ricalca quella raccomandata per le altre forme di insufficienza cardiaca. È opportuno, comunque, sottolineare alcune peculiarità collegate al contesto clinico in cui può verificarsi il danno cardiaco, soprattutto nei casi in cui sia necessario il concomitante trattamento della neoplasia. Un esempio tipico è la tossicità che insorge nel corso della terapia con trastuzumab, che nel contesto adiuvante è di solito somministrato a cicli trisettimanali per 1 anno. In tal caso è opportuno titolare con intervalli stretti la dose dei farmaci allo scopo di raggiungere la dose massima tollerata entro 3-4 settimane per poter riconsiderare l'eventuale ripresa e prosecuzione della cura oncologica (Tabella 10)¹⁵¹. Dall'esperienza del gruppo dell'Istituto Europeo di Oncologia, l'avvio tempestivo della terapia raccomandata (enalapril in associazione a carvedilolo o bisoprololo) dopo il riscontro di cardiotoxicità si è associato a un significativo ripristino della funzionalità del ventricolo sinistro, parziale (aumento di almeno 5 punti e FE finale >50%) o completo (recupero di FE fino ai valori pre-chemioterapia), confermando che l'antagonismo neuroormonale costituisce il cardine della terapia dell'insufficienza cardiaca, sintomatica o asintomatica, anche in questo gruppo di pazienti⁸⁴. Tali risultati rinforzano l'importanza dell'attento monitoraggio e del trattamento precoce del danno cardiaco da antracicline poiché la cardiomiopatia può comparire anche a distanza di molti anni dalla somministrazione ed ha una prognosi indiscutibilmente infausta¹¹⁶. Nella sua forma conclamata, non infrequentemente è caratterizzata dalla presenza di ventricoli poco o per nulla dilatati ma severamente disfunzionanti; questo pattern particolare può associarsi a scarsa tolleranza ai betabloccanti, poiché l'aumento della frequenza cardiaca rappresenta talvolta il principale meccanismo di compenso nel tentativo di mantenere un'adeguata portata cardiaca. Analogamente, dati di registro evidenziano un maggiore

impegno emodinamico rispetto ad altre forme di cardiopatia, con pressione atriale destra più elevata, maggiore tendenza all'ipotensione sistemica e livelli di peptidi natriuretici più alti. In tale contesto clinico il flusso arterioso renale è strettamente dipendente dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, è possibile pertanto che gli ACE-inibitori o i sartani siano scarsamente tollerati e che il punto di equilibrio tra congestione e bassa portata sia molto difficile da identificare e raggiungere. Nella Figura 4 proponiamo l'algoritmo di monitoraggio e gestione della cardiomiopatia da antracicline, mentre nella Figura 5 riportiamo quello relativo alla sorveglianza e gestione della cardiomiopatia da trastuzumab. Sebbene in prospettiva interessante per la diagnosi precoce e la potenziale indicazione a un più stretto monitoraggio e ad un trattamento più aggressivo degli eventuali altri fattori di rischio, rimangono ancora non sufficientemente basati sull'evidenza il monitoraggio e la guida alla terapia cardioprotettiva mediante riduzione isolata dello strain longitudinale globale.

Anche gli inibitori dell'angiogenesi possono determinare disfunzione sistolica ventricolare sinistra. A tal fine, nella Figura 6 è esemplificato un algoritmo di gestione per la disfunzione ventricolare sinistra sintomatica o asintomatica in corso di terapia con questa famiglia di farmaci¹⁵². Nella Figura 7 riportiamo infine lo schema di monitoraggio dei pazienti sottoposti a radioterapia del torace associata o meno a chemioterapia con agenti potenzialmente cardiotossici.

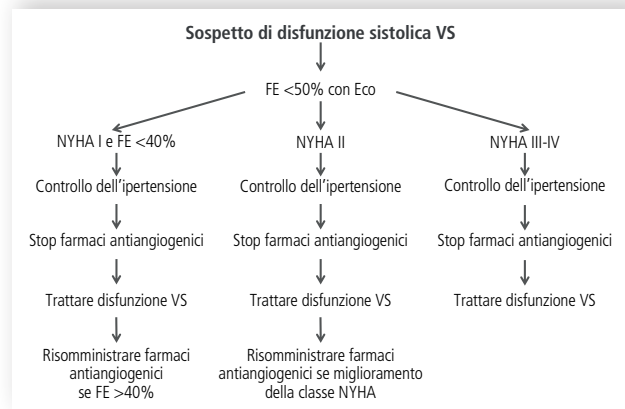


Figura 6. Gestione della disfunzione ventricolare sinistra e dell'insufficienza cardiaca indotta dagli inibitori dell'angiogenesi. FE, frazione di eiezione; NYHA, New York Heart Association; VS, ventricolare sinistra. Modificata da Tocchetti et al.¹⁵².

Tabella 10. Schema di trattamento della cardiotoxicità da trastuzumab.

Farmaco	Dose iniziale (mg)	Target	Piano di titolazione suggerito
ACE-inibitori			
Captopril	6.25-12.5 x 3/die	25-50 x 3/die	• Incrementare la dose ad intervalli di 1-2 settimane.
Enalapril	1.25-2.5 x 2/die	10 x 2/die	• Monitorare la funzione renale e gli elettroliti ogni settimana oppure ogni 2 settimane.
Ramipril	1.25-2.5 x 2/die	5 x 2/die	• Mantenere la pressione arteriosa sotto controllo.
Lisinopril	2.5-5 x 1/die	20-35 x 1/die	• Cercare di arrivare alla dose target in 3-4 settimane.
Betabloccanti			
Carvedilolo	3.125 x 2/die	25 x 2/die	
Bisoprololo	1.25 x 1/die	10 x 1/die	

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina. Modificata da Mackey et al.¹⁵¹.

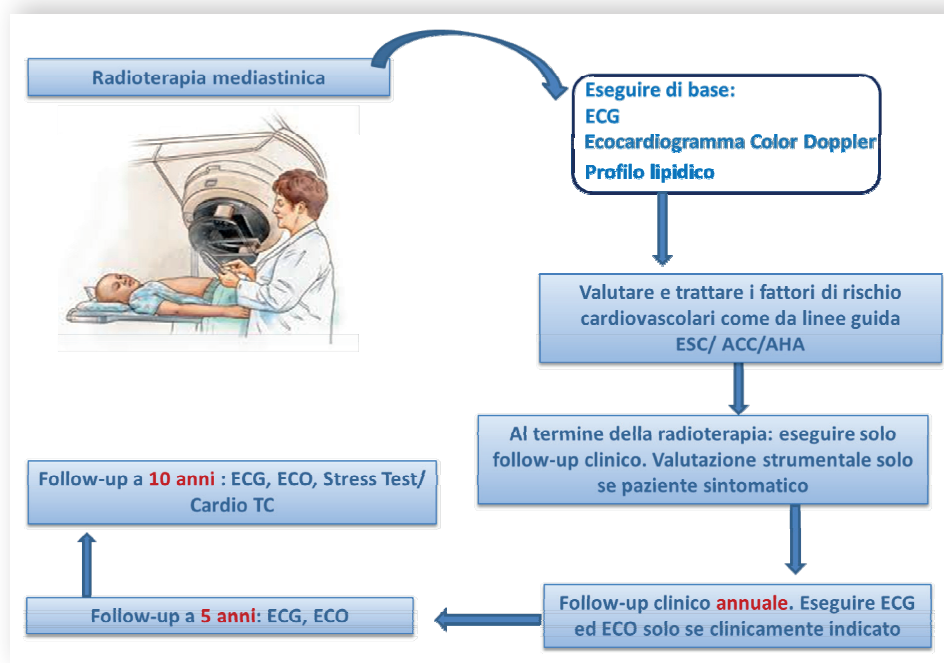


Figura 7. Algoritmo di gestione dei pazienti candidati a o con storia di radioterapia mediastinica. ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; ECG, elettrocardiogramma; ESC, Società Europea di Cardiologia; TC, tomografia computerizzata.

3.1.8.1 TERAPIE ELETTRICHE

La necrosi da antraciline porta inevitabilmente alla fibrosi dei miocardiociti, in quota variabile secondo l'estensione del danno. Una fibrosi estesa, oltre a ridurre la risposta ai farmaci in termini di rimodellamento inverso, potrebbe limitare il margine di risposta a terapie elettriche come la resincronizzazione cardiaca (CRT). Diverse esperienze su piccoli numeri di pazienti hanno confermato l'efficacia della CRT in questo tipo di cardiopatia. Tuttavia, risultati più affidabili sono attesi dallo studio MADIT-CHIC, che valuterà la risposta alla CRT proprio in questo sottogruppo di pazienti¹⁵³.

3.1.8.2 ASSISTENZA MECCANICA AL CIRCOLO

Un recente report americano ha stabilito che l'impianto di sistemi di assistenza meccanica al circolo è una terapia sicura ed efficace anche in pazienti con cardiomiopatia da chemioterapia; malgrado ciò il frequente coinvolgimento ventricolare destro osservato in queste forme aumenta il rischio di disfunzione destra postoperatoria e la necessità di impianto di assistenza ventricolare destra. Questo rende ragione della maggiore mortalità precoce riportata nel registro, rispetto alle altre forme di cardiopatia. È dunque estremamente importante, nella valutazione pre-impianto, determinare accuratamente la funzione ventricolare destra con parametri ecocardiografici ed emodinamici¹⁵⁴.

3.1.8.3 CONCLUSIONI

La cardiomiopatia da chemioterapici e farmaci biologici presenta delle caratteristiche istopatologiche, cliniche e prognostiche peculiari.

L'identificazione dei pazienti più vulnerabili, predisposti a sviluppare tossicità cardiaca, consente di adottare strategie di riduzione del rischio attraverso la cardioprotezione e di personalizzare il monitoraggio. Comunque, tutti i pazienti

trattati con farmaci oncologici potenzialmente cardiotossici devono essere considerati a rischio di sviluppare insufficienza cardiaca, e pertanto monitorati con controlli clinici, strumentali (ecocardiogramma, RMC) ed eventualmente biochimici (biomarcatori) seriati, soprattutto durante il primo anno post-trattamento ma spesso anche 2-5 anni dopo e oltre, per poter identificare precocemente il danno miocardico e avviare tempestivamente i trattamenti farmacologici raccomandati.

3.2 Cardiopatia ischemica

La cardiopatia ischemica può essere la manifestazione di una cardiotossicità nel paziente sottoposto a trattamento oncologico, ma può anche essere una comorbidità preesistente e da valutare nel paziente con diagnosi oncologica. Ovviamente l'atteggiamento del cardiologo nei due contesti è diversa. Nella nostra trattazione, ci soffermeremo principalmente sul primo contesto.

3.2.1 Cardiopatia ischemica come epifenomeno del trattamento oncologico

Vari farmaci oncologici, nonché la radioterapia, possono indurre ischemia o sintomi che fanno supporre una sindrome coronarica acuta. I farmaci più frequentemente implicati sono le fluoropirimidine: il 5-fluorouracile (5-FU) e il suo pro-farmaco orale capecitabina, ma anche altri farmaci possono essere in misura minore responsabili di ischemia miocardica (Tabelle 1 e 11).

L'incidenza di cardiotossicità da fluoropirimidine riportata in letteratura varia dall'1% al 68% a seconda dei tipi di studio (prospettivi o retrospettivi, monocentrici o multicentrici, randomizzati o serie di casi clinici), la stima più attendibile è che la tossicità globale probabilmente sia intorno al 15%¹⁵⁵⁻¹⁶².

La manifestazione più comune è l'angina con o senza alterazioni del tratto ST circa in metà dei casi (45%), l'infarto mio-

Tabella 11. Trattamenti oncologici ed incidenza di eventi ischemici.

Trattamento oncologico	Incidenza
5-Fluorouracile	1-68%
Capecitabina	3-9%
Paclitaxel	<1-5%
Sunitinib/sorafenib	2.3%
Erlotinib	2.3%
Bevacizumab	0.6-1.7%
Axitinib	1-2%
Pazopanib	2%
Ponatinib	3-20%

Modificata da Yeh e Bickford⁴⁵.

cardico nel 22%, mentre è alta la percentuale di pazienti che hanno alterazioni asintomatiche del tratto ST^{156,157}. I sintomi si manifestano generalmente entro 72h se viene utilizzato il 5-FU per infusione, mentre in caso di somministrazione della capecitabina è più frequente durante l'inizio del primo ciclo entro i primi 6 giorni di somministrazione orale¹⁶³. È pertanto fondamentale istruire il paziente, soprattutto all'inizio della terapia, a porre particolare attenzione, riferire (e richiedere attenzione) qualora compaiano sintomi sospetti (dolore toracico, cardiopalmo, dispnea).

Il meccanismo fisiopatologico non è del tutto chiaro e più ipotesi sono state prese in considerazione: una tossicità diretta sul miocardio, effetti trombogenici, una reazione immunoallergica e il vasospasmo coronarico. L'ipotesi del vasospasmo è suggerita dall'osservazione di un soprasslivellamento del tratto ST all'ECG (talvolta intermittente) e confermata da studi *in vitro*¹⁶⁴. Altri ancora hanno suggerito che la cardiotossicità possa essere legata ad alterazioni del sistema trombotico come dimostrato dall'aumento del fibrinopeptide A, indice di ipercoagulazione, nella maggior parte di pazienti 24h dopo infusione del farmaco¹⁶⁵. Le cellule endoteliali sembrano più sensibili al danno da 5-FU rispetto ai cardiomiociti e questo può favorire il rilascio dei fattori della coagulazione con conseguente effetto protrombotico¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

Alcuni autori^{62-65,168} hanno descritto tossicità da fluoropirimidine che si presenta come sindrome di Takotsubo e disfunzione ventricolare sinistra, in questi casi si accentua la probabilità di aritmie di tipo ventricolare e morte improvvisa^{64,168,169}.

Manifestazioni ischemiche sono state riscontrate più raramente con gli agenti anti-microtubuli come paclitaxel^{170,171}, la cui genesi è probabilmente multifattoriale e possibilmente legata anche all'effetto degli altri farmaci con cui tale agente è spesso somministrato o a eventuale cardiopatia strutturale sottostante⁴⁵. La cardiopatia ischemica può rappresentare anche una complicanza infrequente degli agenti anti-angiogenici: bevacizumab e gli inibitori delle tirosin-chinasi (sunitinib, sorafenib, ponatinib, axitinib, pazopanib, regorafenib). Il meccanismo d'azione del bevacizumab è il blocco diretto del VEGF implicato nella regolazione dell'angiogenesi. Gli inibitori delle tirosin-chinasi agiscono inibendo i recettori del VEGF, ma spesso inibiscono anche altre chinasi (recettori multitarget). La tossicità che ne deriva è causata da alterazioni e disequilibri della membrana endoteliale sia a livello vascolare sia a livello cardiaco. I bersagli di questo tipo di tossicità sono quindi il cardiomiocita e la cellula endoteliale. Le manifestazioni della tossicità da bevacizumab e da inibitori multitarget delle tirosin-chinasi sono l'infarto miocardico, l'ischemia cardiaca, l'ictus ischemico

o l'ischemia periferica. L'incidenza di eventi tromboembolici arteriosi varia molto tra le diverse molecole ma è particolarmente elevata nel caso del ponatinib, inibitore di BCR/ABL utilizzato nella leucemia mieloide cronica, ma che in realtà ha un'azione inibente anche le tirosin-chinasi dei recettori 1-3 del VEGF. La percentuale di eventi tromboembolici durante l'uso di tale farmaco varia dal 3% al 20%, dei quali quelli di grado 3-4 (gravi) fino all'11% dei casi trattati. Fattori di rischio predisponenti per eventi ischemici sono l'età (>65 anni), la presenza di fattori di rischio CV come l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito o una precedente cardiopatia ischemica.

3.2.2 Come valutare il paziente da sottoporre a terapia con fluoropirimidine (fluorouracile e capecitabina)

Se il paziente deve essere sottoposto a trattamento con tali farmaci è necessario che l'oncologo esegua un'accurata anamnesi CV alla ricerca di fattori di rischio e/o di precedente cardiopatia. Se il paziente non ha una storia pregressa di cardiopatia o non presenta molteplici fattori di rischio CV o un rischio CV alto o molto alto secondo le nuove linee guida ESC²⁸, è sufficiente eseguire un ECG basale, prima dell'inizio della terapia e un secondo ECG nel penultimo o ultimo giorno del primo ciclo di terapia con 5-FU o capecitabina. Se nel centro è disponibile un ECG Holter a 12 derivazioni va valutato nel singolo paziente se eseguire un monitoraggio delle 24h durante l'infusione continua di 5-FU (solo durante il primo ciclo e nel secondo giorno di infusione; se schema a boli refratti per via endovenosa durante il quarto bolo) e per 48h durante l'assunzione della capecitabina (nel terzo e quarto giorno dall'inizio della terapia). Se il paziente non ha avuto eventi di cardiotossicità non necessita di monitoraggio cardiologico nei cicli successivi.

3.2.3 Come trattare la cardiopatia ischemica che si manifesta in corso di terapia con fluoropirimidine (fluorouracile e capecitabina)

Se il paziente manifesta tossicità durante il trattamento è necessario interrompere la terapia. Se si presenta con angina instabile o sindrome coronarica acuta è necessario il ricovero per il monitoraggio e l'eventuale valutazione con studio coronarografico. Utile è la somministrazione di calcioantagonisti non diidropiridinici tipo diltiazem o verapamil e nitrati. Dopo risoluzione del quadro acuto, e dopo almeno 7 giorni dalla sospensione della terapia con fluoropirimidine, è opportuno eseguire un test da sforzo per escludere una cardiopatia ischemica misconosciuta. In caso di test da sforzo positivo o dubbio si procederà con ulteriori indagini (coronarografia, altri test per identificare ischemia inducibile) o a terapia *ad hoc* come per qualsiasi altro paziente ischemico. Se la cardiotossicità si manifesta con disfunzione ventricolare, eseguire ecocardiografia e valutazione cardiologica per impostare terapia adeguata. Se la cardiotossicità si manifesta con aritmie avviare a ECG Holter per una migliore definizione.

3.2.4 "Rechallenge" del paziente con precedente cardiotossicità da fluoropirimidine

La ripresa della chemioterapia con gli stessi schemi e dosaggi espone il paziente al rischio di recidiva di tossicità nel 45-90%, secondo le stime estrapolate dai casi segnalati in letteratura. Se c'è assoluta indicazione oncologica al "rechallenge", bisogna cercare di prevenire la recidiva di tossicità¹⁷² attraverso il trattamento con calcioantagonisti, e lo stretto monitoraggio cardiologico di segni e sintomi di ischemia.

Sono stati proposti trattamenti alternativi in questo gruppo di pazienti attraverso l'*uracil-tegafur*, un farmaco di combinazione tra uracil e tegafur, profarmaco orale del 5-FU. La cardiotoxicità (angina pectoris, infarto miocardico, aritmie e scompenso) è riportata in meno dell'1% dei pazienti, molto ridotta rispetto al 5-FU^{173,174}. Gli studi comparativi, tuttavia, sono scarsi e al momento abbiamo solo qualche caso clinico in letteratura^{175,176}.

Il *raltitrexed*, antimetabolita che inibisce la sintesi di DNA attraverso l'inibizione della timidilato-sintetasi, è indicato nel trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico, mentre si è dimostrato inferiore al 5-FU nel contesto adiuvante¹⁷⁷. Il farmaco richiede particolare attenzione nella titolazione della dose in presenza di disfunzione renale ed i risultati in termini di tolleranza ed efficacia quale alternativa al 5-FU non sono univoci¹⁷⁷⁻¹⁸⁰. Tuttavia recenti studi hanno confermato l'assenza di cardiotoxicità del farmaco in presenza di cardiopatia organica o di "rechallenge" in pazienti con precedente cardiotoxicità da 5-FU^{181,182}.

3.2.5 Cardiopatia ischemica e farmaci anti-angiogenici

Per quanto riguarda i farmaci anti-angiogenici è necessario uno stretto e attento monitoraggio CV soprattutto nei primi mesi di somministrazione farmacologica. L'evento CV avverso più frequente di tali farmaci è l'ipertensione arteriosa⁴⁷ alle volte associata a disfunzione ventricolare sinistra⁵⁰⁻⁶¹; in tale contesto può insorgere angina soprattutto nei pazienti anziani con preesistente cardiopatia. A tale proposito si deve ribadire che questi agenti, interferendo principalmente sull'endotelio, e di conseguenza sull'omeostasi emocoagulativa, possono determinare sindrome coronarica acuta/infarto miocardico¹⁸³⁻¹⁸⁷: i fattori di rischio per eventi cardiaci con farmaci inibitori dell'angiogenesi sono i classici fattori di rischio CV noti, che devono pertanto essere trattati drasticamente prima dell'inizio del trattamento.

Al momento non ci sono linee guida o documenti di consenso su come monitorare e trattare la sindrome coronarica acuta in presenza di neoplasia perché tali pazienti sono stati generalmente esclusi dai grandi trial clinici randomizzati. I pazienti dovrebbero essere curati in accordo con le raccomandazioni espresse dalle linee guida internazionali^{188,189}, avendo però bene in mente le possibili interazioni farmacologiche con le terapie oncologiche e la gestione della neoplasia. Uno studio retrospettivo indica che la terapia antiaggregante con aspirina può avere effetti benefici in tali pazienti anche se presente trombocitopenia (conta piastrinica $<100\ 000/\text{mm}^3$)¹⁹⁰. Per quanto riguarda gli stent coronarici, si deve ricordare che se da un lato la presenza di un cancro rappresenta un potente fattore di rischio per la trombosi degli stent coronarici^{191,192}, dall'altro una terapia con doppia antiaggregazione può aumentare il rischio di sanguinamento ed interferire con i programmi di gestione chirurgica o con la chemioterapia se questa include agenti con potente azione mielotossica¹⁹³. Nel contesto di una sindrome coronarica acuta la scelta di procedere all'eventuale rivascolarizzazione percutanea e su quale stent impiantare pertanto deve essere individualizzata mediante un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici attesi e va possibilmente condivisa collegialmente.

3.2.6 Cardiopatia ischemica come manifestazione di tossicità da radioterapia

La radioterapia del torace può coinvolgere in maniera incidentale anche il cuore e il paziente radiotattato al mediastino può

manifestare cardiopatia ischemica o infarto del miocardio, talvolta associati a patologia valvolare o del pericardio o a disturbi della conduzione cardiaca. L'incidenza di sintomi cardiaci da radioterapia non è infrequente^{16,35,102-104,194-200} e avviene mediamente 4-5 anni dopo la radioterapia¹⁹⁹ aumentando progressivamente dopo i 10 anni²⁰⁰. Le radiazioni inducono danno endoteliale, fibrosi perivascolare e ispessimento intimale. Questo provoca proliferazione cellulare, presenza di depositi di collagene e aumento della presenza di fibroblasti. È stato inoltre dimostrato un effetto protrombotico delle radiazioni, come documentato dall'aumento dei livelli circolanti del fattore di von Willebrand dopo esposizione. I pazienti più frequentemente a rischio, oltre a quelli con linfoma di Hodgkin¹⁹⁸⁻²⁰¹, sono le donne con carcinoma mammario, più frequentemente quando localizzato nella mammella sinistra¹⁰⁴; in quest'ultimo caso l'arteria abitualmente colpita, anche se non in modo esclusivo, è la discendente anteriore della coronaria sinistra. Dopo 5-10 anni dalla radioterapia mediastinica, è fortemente raccomandato sottoporre i pazienti a uno screening cardiologico per cardiopatia ischemica proponendo test da sforzo, eco-stress²⁰² o se necessario la tomografia computerizzata coronarica per la valutazione del "calcium score"²⁰³. L'intervallo di tempo e la frequenza del follow-up è in funzione dei fattori di rischio CV oltre che della dose erogata e dell'area di esposizione. Nella Figura 7 proponiamo un algoritmo di gestione.

3.2.7 Management medico e interventistico

In linea generale, il trattamento sia medico che interventistico per la cardiopatia ischemica cronica nei pazienti con neoplasia è lo stesso che per gli altri ambiti clinici. Vi sono comunque delle attente valutazioni da effettuare e relative alle possibili interazioni farmacologiche tra farmaci CV e chemioterapia. Questo vale ad esempio per le statine quali simvastatina, lovastatina, atorvastatina e fluvastatina, con prevalente accumulo epatico e con discreta azione inibitoria del sistema citocromiale CYP2C8²⁰⁴ coinvolto anche nel metabolismo di molti farmaci utilizzati in chemioterapia. Anche se non vi sono evidenze certe e definitive, il beneficio atteso delle statine nei pazienti neoplastici sembrerebbe andare oltre gli effetti ipocolesterolemizzanti e pleiotropici: si avanzano ipotesi sul loro effetto positivo per interferenza tra tali farmaci e la resistenza alla chemioterapia delle cellule neoplastiche²⁰⁵ e sul sistema dell'angiogenesi, fondamentali per la crescita tumorale²⁰⁶. Qualora sia necessaria la somministrazione delle statine, pertanto, l'uso della rosuvastatina e della pravastatina, che non interferiscono significativamente con il sistema CYP2C8²⁰⁵, rappresenta una valida opzione. Relativamente all'uso degli antiaggreganti, mentre l'aspirina ha dimostrato di essere efficace e sicura anche in presenza di trombocitopenia^{190,191}, qualche perplessità è stata sollevata per il prasugrel non solo per il rischio emorragico ma anche per un'ipotetica azione favorente la progressione delle neoplasie^{191,207,208}.

Qualora sia necessario intervenire con procedure di rivascolarizzazione (percutanea/chirurgica) si deve tenere in considerazione alcune particolari peculiarità che tali pazienti possono porre, come ad esempio l'interferenza con i programmi di chirurgia della neoplasia e la scelta degli stent con il conseguente rischio di trombosi, e il tipo e la durata della doppia antiaggregazione^{191,193}. È da preferire l'approccio radiale per minimizzare il rischio di sanguinamento e nei pazienti precedentemente esposti a radioterapia mediastinica va considerata la possibile difficoltà chirurgica all'accesso toracico per

la fibrosi mediastinica post-irradiazione, e il non infrequente riscontro di stenosi delle arterie mammarie che possano essere interessate da aterosclerosi precoce²⁰³.

3.3 Aritmie

I trattamenti oncologici possono essere associati ad aritmie (Tabella 1). Spesso i disturbi del ritmo sono transitori e possono essere la conseguenza di plurimi fattori di rischio quali disturbi metabolici, disordini elettrolitici, interazioni tra farmaci (es.o antistaminici o antiemetici). Nondimeno alcuni chemioterapici si associano più frequentemente rispetto ad altri ad aritmie per interferenza diretta con il sistema di eccito-conduzione cardiaco provocando bradicardia, blocchi del sistema di conduzione, prolungamento dell'intervallo QT con possibili torsioni di punta e fibrillazione ventricolare (Tabella 12)^{170,171,209-240}.

3.3.1 Bradicardia

I chemioterapici possono determinare bradicardia e blocchi del sistema di conduzione, in particolare il paclitaxel (incidenza dello 0.1-31%)^{170,171} e la talidomide (incidenza dello 0.12-55%)²⁰⁹⁻²¹². La notevole variabilità di incidenza in letteratura dipende probabilmente dalle differenze del disegno degli studi, della popolazione arruolata e dalle diverse definizioni di bradicardia adottata.

Il *paclitaxel* può determinare una bradicardia asintomatica e reversibile probabilmente per interferenza con il sistema del Purkinje o con il controllo autonomo extracardiaco. Inoltre, il Cremophor EL, sostanza utilizzata per veicolare il farmaco, può causare rilascio di istamina per ipersensibilità. La stimolazione dei recettori per l'istamina può determinare prolungamento della conduzione atrioventricolare, depressione della conduzione a livello delle fibre del Purkinje, danno a livello del miocar-

diocita e aritmie ventricolari e può quindi essere considerata la causa della cardiotossicità da paclitaxel. Secondo la scheda tecnica è richiesto monitoraggio dei parametri vitali solo nella prima ora di infusione, ad eccezione dei pazienti che già presentano disturbi di conduzione; i pazienti vanno inoltre pretrattati con steroidi per evitare reazioni da ipersensibilità^{170,171}.

Non è completamente chiaro invece come la *talidomide* possa indurre bradicardia: è probabile che l'aritmia sia dovuta a un effetto sedativo centrale o a una stimolazione vaso-vagale. La riduzione dei livelli sierici di fattore di necrosi tumorale- α , causata dal chemioterapico, può essere responsabile di una rapida e completa inibizione dei neuroni motori dorsali (parte del nucleo del nervo vago) in grado di determinare un'iperreattività del sistema nervoso parasimpatico con conseguenti disturbi di conduzione. Inoltre, la talidomide può determinare ipotiroidismo che favorirebbe la bradicardia²⁰⁹⁻²¹².

L'insorgenza di bradicardia non implica la sospensione del farmaco perché in genere è asintomatica e reversibile, salvo in quei rari casi in cui la bradicardia si associa a disturbi di conduzione atrioventricolare o deterioramento emodinamico; in rarissimi casi è stato necessario l'impianto di un pacemaker. Nei pazienti che sviluppano bradicardia durante terapia con talidomide bisogna dosare gli ormoni tiroidei per escludere che si tratti di bradicardia dovuta a ipotiroidismo, evitare il concomitante utilizzo di betabloccanti, calcioantagonisti e digitale, proseguire la terapia se la bradicardia è asintomatica, ridurre o sospendere terapia se compaiono sintomi correlati al disturbo del ritmo. Può essere necessario l'impianto di pacemaker in presenza di blocchi atrioventricolari di alto grado soprattutto quando, ad esempio nel trattamento per mieloma multiplo, la risposta alla terapia con talidomide sia favorevole e tale da sconsigliarne la sospensione.

Tabella 12. Aritmie indotte dai farmaci chemioterapici e relativi meccanismi d'azione.

Aritmia	Farmaco	Meccanismo d'azione
Bradicardia	Paclitaxel ^{170,171}	• Interferenze con il sistema His-Purkinje • Iperreattività a Cremophor EL (con liberazione di istamina) • Stimolazione vaso-vagale • Riduzione TNF-α con inibizione dei neuroni del nucleo del vago • Iperreattività del sistema parasimpatico • Ipotiroidismo
	Talidomide ²⁰⁹⁻²¹²	
Allungamento dell'intervallo QT	Arsenico triossido ²¹⁴⁻²²⁰	• Blocco dei canali del potassio • Sovraccarico di calcio (da produzione di ROS) • Apoptosi • Frammentazione di DNA
	Inibitori della tirosin-chinasi ^{213,214,221-229} : - Dasatinib - Lapatinib - Nilotinib - Sunitinib - Vandetanib Pazopanib ²³⁰ Vemurafenib ²³¹ Vorinostat ²³² Antracicline ²³³⁻²³⁷	
Fibrillazione ventricolare	Capecitabina ^{169,238-240}	• Vasospasmo • Sindrome di Kounis

ROS, specie reattive dell'ossigeno; TNF, fattore di necrosi tumorale.

3.3.2 Prolungamento dell'intervallo QT

I pazienti neoplastici possono spesso presentare prolungamento dell'intervallo QT (dal 16% al 36%) poiché frequentemente questa categoria di pazienti presenta condizioni favorevoli, come la presenza di cardiopatie organiche, disfunzione renale o epatica, disturbi elettrolitici dovuti a vomito e diarrea, terapie concomitanti con farmaci in grado di interferire con la durata dell'intervallo QT quali antifungini, antiemetici, antidepressivi e in particolare alcuni farmaci antineoplastici^{213,214}. Nella Figura 8 proponiamo un algoritmo per la sorveglianza e la gestione dei pazienti oncologici candidati a chemioterapia con farmaci che hanno effetto sull'intervallo QT.

Tra gli antineoplastici che allungano l'intervallo QT vi sono: il triossido d'arsenico, le piccole molecole che inibiscono le tirosin-chinasi (dasatinib, lapatinib, nilotinib, sunitinib, vandetanib, pazopanib), vorinostat, antracicline.

3.3.2.1 TRIOSSIDO DI ARSENICO

È un farmaco utilizzato per il trattamento della leucemia promielocitica acuta e può determinare allungamento dell'intervallo QT, tachicardie ventricolari monomorfe, torsione di punta e morte improvvisa²¹⁵⁻²²⁰. L'incidenza di allungamento dell'intervallo QT varia in letteratura dal 26% al 93%. Secondo alcuni studi l'intervallo QT si allunga tra la prima e la quinta settimana dopo l'infusione per tornare normale verso l'ottava settimana. In un lavoro di Barbey et al.²¹⁵, l'allungamento dell'intervallo QT può variare da 30 a 60 ms nel 36% dei casi o superare i 60 ms nel 35%; può essere inoltre maggiore nei soggetti con ipokaliemia e di sesso maschile. In letteratura viene descritto un solo caso di torsione di punta asintomatica regredita spontaneamente. Nel 2011 è stato descritto un caso di aritmia ventricolare non associato a prolungamento del QTc²¹⁷.

I meccanismi ipotizzati mediante i quali il triossido d'arsenico determina cardiotossicità sono descritti nella Tabella 12. In ambito sperimentale la somministrazione di acido lipoico protegge dall'allungamento dell'intervallo QT²²⁰; nella pratica clinica è molto raccomandato, prima di iniziare la terapia

con arsenico, eseguire un ECG a 12 derivazioni, valutare gli elettroliti sierici (potassio, calcio e magnesio) e la creatinina, correggendo eventuali preesistenti alterazioni elettrolitiche.

3.3.2.2 INIBITORI DELLE TIROSIN-CHINASI

Probabilmente il meccanismo principale mediante il quale questi farmaci determinano il prolungamento dell'intervallo QT è il blocco dei canali del potassio I_{kr} codificate dal gene HERG (Tabella 12)²²¹⁻²²⁸.

Dasatinib. Farmaco utilizzato per la leucemia mieloide cronica. Può determinare un allungamento dell'intervallo QT nell'1.8% dei pazienti e nell'1.4% il QTc supera i 500 ms²²³.

Lapatinib. Nel 16% di pazienti sottoposti a dose giornaliera che varia da 175 a 1800 mg/die, il farmaco può determinare un allungamento dell'intervallo QT al di sopra di 480 ms o un incremento del QTc di 60 ms nel 16% dei pazienti²²⁸.

Vandetanib. In vari studi clinici, il vandetanib è stato associato a prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta e morte improvvisa. L'entità del rischio è stata valutata da una metanalisi che ha preso in considerazione 9 studi di fase II o III con vandetanib in vari tipi di tumori maligni²²⁹. L'incidenza complessiva del prolungamento dell'intervallo QT di tutti i gradi (>0.45 s) e di alto grado (0.5 s o sintomatico e che ha richiesto trattamento) era rispettivamente del 16.4% e 3.7% in pazienti con cancro diverso da quello della tiroide (prevalentemente erano casi di cancro al seno e cancro ai polmoni), e del 18% e 12% nei pazienti affetti da cancro alla tiroide che avevano ricevuto un trattamento per un periodo più lungo (durata media 18.8 mesi rispetto a 1.8-3 mesi). Il vandetanib non deve essere iniziato in pazienti con un intervallo QT >450 ms. A causa del rischio di cardiotossicità, la prescrizione di vandetanib richiede particolare attenzione all'eventuale presenza di ipocalcemia, ipokaliemia, e/o ipomagnesemia che pertanto devono essere corrette prima della somministrazione di tale farmaco. Inoltre,

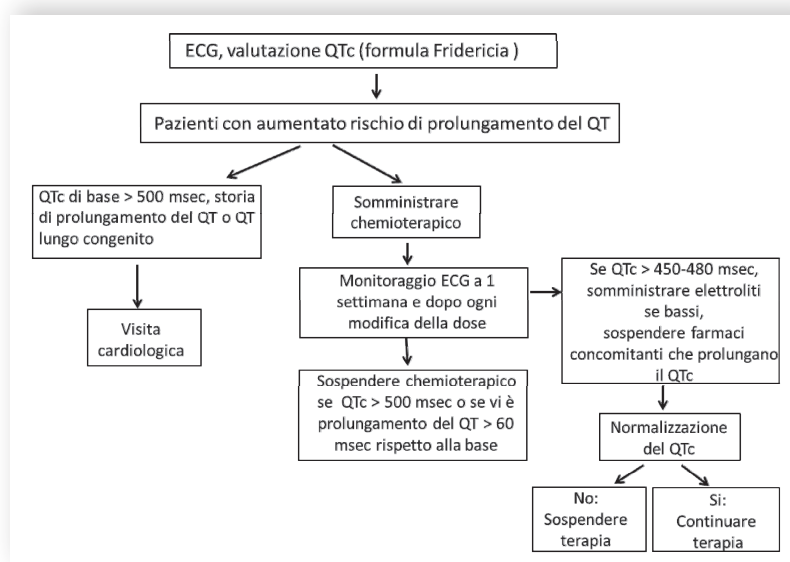


Figura 8. Schema di valutazione e gestione in corso di chemioterapia con potenziale effetto sull'intervallo QT. ECG, elettrocardiogramma; QTc, QT corretto.

considerata la lunga emivita del farmaco (19 giorni), è raccomandato il monitoraggio dell'intervallo QT mediante ECG al tempo zero, a 2-4 settimane e a 8-12 settimane dopo l'inizio della terapia e successivamente ogni 3 mesi. È necessario eseguire infine il controllo periodico dei livelli di potassio, calcio, magnesio e ormone tireotropo. La somministrazione concomitante di farmaci in grado di prolungare l'intervallo QT deve essere evitata. I pazienti che sviluppano un prolungamento dell'intervallo QT >500 ms durante il trattamento devono interrompere l'assunzione del farmaco fino a quando il QT non ritorna <450 ms; il farmaco può essere poi risomministrato ma a dosaggio ridotto.

Nilotinib. Agente usato per la leucemia mieloide cronica positiva al cromosoma Philadelphia. Può determinare un incremento dell'intervallo QT in una percentuale di casi che varia dall'1% al 10%^{224,225}.

Sunitinib. È un inibitore multitarget della tirosin-chinasi usato per le neoplasie renali e per i tumori stromali del tratto gastrointestinale. Può determinare prolungamento del QTc in una percentuale di pazienti <2.3% e torsioni di punta in meno dello 0.1% dei casi²²⁷.

3.3.2.3 PAZOPANIB

È un inibitore dei fattori di crescita endoteliali e piastrinici utilizzato per il trattamento dei tumori solidi. Il suo impiego è stato associato a riduzione della frequenza cardiaca e allungamento dell'intervallo QT non dipendente dalla concentrazione del farmaco. Il pazopanib è associato a un prolungamento del QT nel 2% dei casi e ad un'incidenza di torsione di punta <1%; studi sperimentali indicano che i liposomi hanno un effetto protettivo²³⁰.

3.3.2.4 VEMURAFENIB

Molecola attiva per via orale, inibitore selettivo della serina-treonina chinasi BRAF mutata, approvato per il trattamento del melanoma metastatico con mutazione BRAF V600E. Il vemurafenib è stato associato a prolungamento dell'intervallo QT²³¹. Sono raccomandati l'esecuzione di un ECG e il monitoraggio degli elettroliti prima dell'inizio del trattamento e dopo eventuali modifiche della dose. Per i pazienti che iniziano la terapia con vemurafenib, l'ECG è raccomandato al quindicesimo giorno, mensilmente durante i primi 3 mesi e successivamente ogni 3 mesi. Se QT >500 ms, il trattamento deve essere temporaneamente interrotto e bisogna correggere le eventuali alterazioni elettrolitiche.

3.3.2.5 VORINOSTAT

È un inibitore dell'istone deacetilasi utilizzato per il trattamento del linfoma cutaneo a cellule T in grado di determinare un allungamento dell'intervallo QT in una percentuale di casi che varia dal 3.5% al 6%. Nel 2012 è stato descritto un caso di tachicardia ventricolare polimorfa che ha richiesto manovre rianimatorie associate a trattamento con il farmaco²³².

3.3.2.6 ANTRACICLINE

Per interazione con i canali del potassio, tali farmaci possono raramente determinare allungamento dell'intervallo QT, extrasistoli sopraventricolari, tachicardie sopraventricolari, extrasistoli ventricolari >200 mg/m²; in genere queste aritmie si verificano esclusivamente nella fase acuta di trattamento²³³⁻²³⁵.

Sono descritti in letteratura rari casi di torsione di punta dopo trattamento con antracicline²³³⁻²³⁵. I principali trigger sono le concomitanti terapie con i derivati dell'azolo, altri agenti che prolungano l'intervallo QT, l'ipokaliemia. Il meccanismo principale mediante il quale questi farmaci determinano il prolungamento dell'intervallo QT è il blocco di I_{kr} e il sesso femminile è maggiormente predisposto alle aritmie²³⁶. Le donne pretrattate con antracicline per neoplasia della mammella hanno maggior tendenza ad allungare l'intervallo QT durante induzione di anestesia con isoflurano²³⁷.

3.3.3 Capecitabina e fibrillazione ventricolare

In letteratura vengono descritti alcuni casi di fibrillazione ventricolare^{169,238-240}: in due di questi casi l'ECG ha documentato sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni laterali a coronarie integre probabilmente indotto da vasospasmo. In alternativa si suppone una reazione da ipersensibilità (alla capecitabina o per sindrome di Kounis), come riportato nel caso descritto da Kido et al.²³⁸ nel quale vi era la documentazione di elevati livelli sierici di istamina e interleuchine 6 e 10.

3.4 Ipertensione arteriosa

L'incidenza di ipertensione arteriosa in pazienti affetti da neoplasie maligne varia dal 32% al 48%, aumenta in relazione all'età ed è un noto e potente fattore di rischio per malattie CV e in particolare per lo scompenso cardiaco^{241,242} soprattutto se associato all'uso di farmaci dal chiaro effetto cardiotossico come le antracicline^{34,36,39,108}. Il ruolo dell'ipertensione nel causare scompenso cardiaco emerge chiaramente nel follow-up prolungato, soprattutto nelle patologie neoplastiche a più lenta evoluzione o diagnosticate in fase precoce e quindi con prognosi oncologica migliore. Hershman et al.³⁶ in una popolazione di anziani affetti da linfoma non Hodgkin e con rilevante prevalenza di diabete e ipertensione hanno dimostrato che l'uso di antracicline migliora la prognosi della malattia ma espone i pazienti al rischio di scompenso cardiaco e che l'ipertensione arteriosa ne rappresenta un fattore di rischio indipendente. Gli stessi risultati sono stati conseguiti da Szmít et al.²⁴³ nella cui serie di pazienti la preesistente ipertensione arteriosa rappresentava un importante fattore determinante lo sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra a breve termine e un determinante prognostico fondamentale sia dal punto di vista cardiologico (grave scompenso cardiaco) che da quello oncologico (ricidiva di malattia neoplastica). Nelle donne trattate in chemioterapia adiuvante con antracicline e trastuzumab per cancro al seno, l'ipertensione arteriosa rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di scompenso cardiaco e disfunzione ventricolare sinistra asintomatica¹⁰⁸.

L'ipertensione arteriosa si associa frequentemente ad altri fattori di rischio quali età avanzata, obesità, ipercolesterolemia, cardiopatia strutturale latente. In accordo con l'ipotesi dei "colpi multipli" ("multiple-hit hypothesis")²⁴⁴ lo sviluppo di scompenso cardiaco nei pazienti trattati con agenti cardiotossici è legato alla sommazione di plurimi fattori di rischio legati alla terapia oncologica e alle caratteristiche del paziente. Essendo l'ipertensione arteriosa uno dei fattori di rischio modificabili o per lo meno correggibili, è quindi fondamentale un trattamento aggressivo utilizzando come prima scelta i farmaci di comprovato effetto cardioprotettivo come i betabloccanti e gli inibitori del sistema renina-angiotensina, avendo tuttavia cura di verificare potenziali interazioni e interferenze con i farmaci chemioterapici o biologici utilizzati per la cura della neoplasia.

L'ipertensione arteriosa, anche di grado severo, rappresenta la più frequente complicanza cardiaca degli *inibitori dell'angiogenesi*²⁴⁵. Tali agenti sono una classe eterogenea di agenti inibitori la crescita di nuovi vasi, necessari per la crescita e la sopravvivenza dei tumori, attraverso l'interferenza con il sistema del VEGF. In questa categoria sono compresi anticorpi monoclonali diretti verso la porzione extracellulare del VEGF (bevacizumab) e farmaci (piccole molecole) inibitori l'attività tirosin-chinasica intracellulare VEGF-correlata e varie altre chinasi. In particolare le "small molecules" rappresentano, attualmente, un approccio efficace per il trattamento di un ampio spettro di neoplasie e includono farmaci come il sorafenib, il sunitinib, il pazopanib, l'axitinib e il ponatinib. L'ipertensione arteriosa e gli altri possibili effetti cardi tossici (disfunzione ventricolare, eventi tromboembolici, proteinuria, emorragia) sono funzione della potenza e aspecificità del blocco dell'attività tirosin-chinasica²⁴⁶ e riconosce differenti possibili meccanismi, non ancora conosciuti nei dettagli, ma che provocano rialzo pressorio per: a) aumento del tono vascolare conseguente a riduzione della produzione di ossido nitrico; b) aumento delle resistenze periferiche causato da danno endoteliale. Al momento non sono disponibili linee guida ufficiali espressamente dedicate alla gestione dei pazienti in terapia con tali farmaci, tuttavia, un gruppo di esperti ha espresso delle raccomandazioni²⁴⁵ per ridurre il rischio di cardi tossicità, qui di seguito riassunte:

1. valutare il rischio CV globale (v. Sezione 2), ponendo particolare attenzione al monitoraggio della pressione arteriosa, prima dell'inizio della terapia e durante i primi cicli. [NB. Nei pazienti che assumono la terapia oncologica a cicli, con regimi che prevedono sospensioni programmate del farmaco, possono presentare dei cali pressori nei periodi in cui il farmaco non viene assunto. Può pertanto essere necessario rimodulare la terapia antipertensiva per evitare ipotensione e correggere tutti i fattori di rischio CV a essa associati];
2. tenere conto della presenza di familiarità per malattie CV, cardiopatia ischemica, vasculopatia polidistrettuale, storia di emorragie retiniche ed edema della papilla. Questo permetterà di programmare in modo adeguato il futuro follow-up e l'intensità della terapia antineoplastica al fine di prolungare il più possibile la sopravvivenza del paziente idoneo a tale tipo di trattamento;
3. consapevolezza che nel paziente neoplastico è presente molto più facilmente l'ipertensione arteriosa e che questa deve essere indagata molto più a fondo che negli altri non etichettando superficialmente alcuni casi come "ipertensione da camice bianco";
4. follow-up ravvicinato e sorveglianza soprattutto nel primo periodo di terapia nel quale è più frequente un rialzo notevole della pressione arteriosa;
5. l'obiettivo è mantenere la pressione arteriosa al di sotto di 140/90 mmHg, tuttavia, se si associa a diabete mellito e/o insufficienza renale il limite consigliato è 130/80 mmHg;
6. trattare aggressivamente l'aumento della pressione arteriosa per evitare lo sviluppo di danno d'organo (che deve essere accuratamente monitorato), se necessario in ambito collegiale e con il supporto di vari specialisti: cardiologo, nefrologo, endocrinologo, se necessario mediante il più opportuno monitoraggio strumentale (es. monitoraggio della pressione arteriosa per 24-48h, ecocardiogramma, dosaggio dell'albuminuria e del filtrato glomerulare, eco-color Doppler vascolare dei vasi epiaortici);

7. iniziare il trattamento ipotensivo in tutti i pazienti che presentino un rialzo della pressione diastolica ≥ 20 mmHg.

Per quanto riguarda la scelta della terapia in generale ci si dovrà orientare su farmaci che non interferiscano con i farmaci oncologici, da evitare assolutamente i calcioantagonisti non diidropiridinici (verapamil e diltiazem) per la frequente interazione con il citocromo P450, con la gran parte degli inibitori delle tirosin-chinasi, dando la precedenza, nei casi di ipertensione più grave, ad agenti a più rapida azione e con il maggior effetto cardioprotettivo. Gli ACE-inibitori/sartani e i betabloccanti in generale sono in tal senso da considerare come farmaci di prima scelta spesso da associare con altri farmaci per raggiungere il livello di pressione desiderato. Alcuni calcioantagonisti, quali felodipina e amlodipina, impiegano 3-5 giorni per ridurre adeguatamente la pressione e possono essere un valido supporto in associazione ad ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II e betabloccanti.

Rinforzare l'educazione del paziente per adottare un corretto stile di vita e verificare la prescrizione di altri farmaci potenziale causa di non ottimale risposta al trattamento antipertensivo, spesso utilizzati in ambito oncologico (es. steroidi, farmaci antinfiammatori non steroidei, eritropoietina, terapie ormonali). Nella Figura 9 proponiamo l'algoritmo per la gestione dell'ipertensione indotta da inibitori dell'angiogenesi.

3.5 Tromboembolismo e cancro

Il tromboembolismo complica spesso il decorso delle neoplasie e riconosce differenti momenti eziologici (Tabella 13) potendo alle volte essere la prima manifestazione clinica che porta alla diagnosi. Gli eventi più comuni sono il tromboembolismo venoso (TEV) con la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare. Il TEV è la seconda causa di morte nei pazienti con cancro²⁴⁷. Gli eventi trombotici arteriosi nel cancro possono verificarsi in caso di trattamento con farmaci anti-angiogenici, cisplatino e terapie ormonali. I fattori di rischio CV associati all'ipercoagulabilità del cancro concorrono al precipitare degli eventi trombotici. L'incidenza di TEV è significativamente differente ($p < 0.0001$) per i diversi tipi di cancro, con il più alto tasso osservato nei pazienti con carcinoma pancreatico (19.2%) e la più bassa nei pazienti con carcinoma della vescica (8.2%)²⁴⁸. La chemioterapia sistemica aumenta il rischio di TEV 6-7 volte e l'aumento del TEV tumore-correlato negli ultimi decenni, potrebbe essere causato in parte dall'introduzione di terapie con effetti diretti sull'endotelio vascolare²⁴⁸. Infine il TEV si associa a un aumento fino a 3 volte delle ospedalizzazioni con conseguente aumento dei costi di assistenza sanitaria, che richiede pertanto l'implementazione di strategie di prevenzione e l'uso appropriato dei trattamenti nelle diverse fasi di malattia.

3.5.1 Tromboembolismo arterioso

Gli eventi trombotici arteriosi nel cancro possono verificarsi in caso di trattamenti con farmaci anti-angiogenici, cisplatino e terapie ormonali. I fattori di rischio CV associati all'ipercoagulabilità delle neoplasie contribuiscono al precipitare di eventi trombotici. In una recente metanalisi di 19 studi di trattamento con inibitori delle tirosin-chinasi l'incidenza di eventi trombotici arteriosi varia tra lo 0% e il 4.3% con l'incidenza più alta nei pazienti con carcinoma epatocellulare e un tasso di mortalità dell'8.2%²⁴⁹. La maggior parte degli eventi è rappresentata da ischemia/infarto miocardico (67.4%). Durante il trattamento con cisplatino si è osservata un'incidenza di

SNODI CLINICO-GESTIONALI IN AMBITO CARDIONCOLOGICO

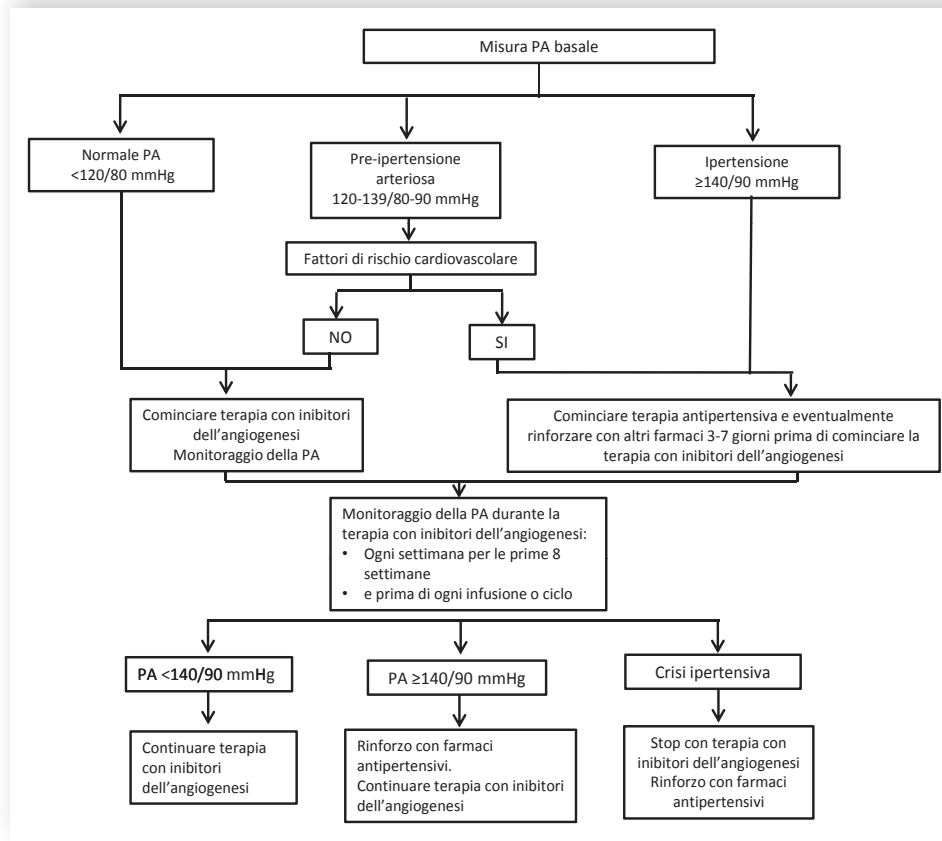


Figura 9. Gestione dell'ipertensione indotta da inibitori dell'angiogenesi. PA, pressione arteriosa.

Tabella 13. Fattori di rischio e biomarcatori associati alla trombosi nel cancro.

Fattori cancro-correlati	Fattori terapia-correlati	Fattori paziente-correlati	Biomarcatori
Sede del tumore	Chemioterapia	Età avanzata	Conta piastrinica $\geq 350\ 000/\text{mm}^3$
Stadio avanzato	Farmaci anti-angiogenici (lenalidomide, talidomide, bevacizumab)	Razza nera	Conta leucocitaria $>11\ 000/\text{mm}^3$
Istologia (> per adenocarcinomi rispetto a cancro squamoso)	Terapia ormonale	Comorbidità (infezioni, insufficienza renale, pneumopatie, tromboembolie arteriose)	Emoglobina $<10\ \text{g/dl}$
Tempo iniziale di diagnosi (3-6 mesi)	Fattori stimolanti eritropoiesi, trasfusioni, cateteri venosi centrali, durata della chirurgia $>30\ \text{min}$, radioterapia	Mutazioni protrombotiche ereditarie Obesità Pregresso TEV Ridotto performance status	Elevati livelli di: D-dimero, P-selectina solubile, proteina C-reattiva, TF su cellule tumorali e TF circolante

TF, fattore tissutale; TEV, tromboembolismo venoso.

eventi tromboembolici del 18% e di eventi trombotici arteriosi dell'8.3%²⁵⁰. Una simile incidenza (11.8%) è stata registrata recentemente in 204 pazienti con tumore del polmone a piccole cellule confermando l'evidenza clinica di ipercoagulabilità indotta da cisplatino²⁵¹.

3.5.2 Tromboembolismo venoso

3.5.2.1 SCREENING DOPO TROMBOEMBOLISMO VENOSO IDIOPATICO E RICERCA DI CANCRO OCCULTO

Il TEV idiopatico può essere la prima manifestazione clinica di una neoplasia; fino al 10% dei pazienti con TEV non provo-

cato riceve una diagnosi di cancro entro il primo anno successivo alla manifestazione e oltre il 60% dei tumori occulti vengono diagnosticati poco dopo la diagnosi di TEV idiopatico. In assenza di specifiche linee guida la pratica clinica è molto variabile e si differenzia a seconda delle abitudini prevalenti dei singoli centri. Lo studio SOME recentemente concluso non ha evidenziato alcun vantaggio, in termini di diagnosi precoce o riduzione della mortalità cancro-correlata a 1 anno, di uno screening estensivo con tecniche di imaging avanzato rispetto a una strategia limitata tradizionale (esami del sangue, radiografia del torace, esami di screening età-correlati),

per cancro della mammella, collo dell'utero e prostata²⁵². Per i pazienti con un primo episodio di TEV idiopatico è suggerita una strategia diagnostica limitata che preveda anamnesi, esame obiettivo, emocromo completo, profilo biochimico, esame urine, esami di screening per cancro correlati all'età, radiografia del torace.

3.5.2.2 TROMBOPROFILASSI DEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI CHIRURGICI (Tabella 14) E MEDICI

La profilassi chirurgica sia con eparina non frazionata (ENF) che con eparina a basso peso molecolare (EBPM) riduce il rischio di TVP di circa il 15% dopo chirurgia addominale o pelvica per cancro come dimostrato dallo studio ENOXACAN progettato specificamente per confrontare l'efficacia e la sicurezza delle EBPM enoxaparina 40 mg/die vs ENF a basse dosi²⁵³. L'incidenza di TVP è stata del 18.2% nei pazienti trattati con la profilassi con ENF rispetto al 14.7% nel gruppo profilassi con enoxaparina indicando una sovrapposibilità dei due trattamenti; anche la sicurezza, valutata in termini di complicanze emorragiche, è risultata sovrapposibile fra le due eparine²⁵³. In una recente metanalisi che ha incluso 16 studi clinici con 12 890 pazienti affetti da cancro non si sono osservate differenze tra la profilassi perioperatoria con EBPM rispetto a ENF nei loro effetti sulla mortalità, TEV e sanguinamenti nei pazienti con cancro. Il vantaggio della monosomministrazione giornaliera, il profilo farmacologico più favorevole e la minore associazione con la trombocitopenia da eparina rendono le EBPM più utilizzate rispetto alla ENF²⁵⁴. Il vantaggio di una più lunga durata della terapia anticoagulante postoperatoria nei pazienti oncologici è stato dimostrato in 3 studi randomizzati che hanno confrontato una strategia di trattamento di EBPM per 1 settimana in confronto a 4 settimane. Tutti gli studi hanno mostrato una significativa riduzione dell'incidenza del TEV dopo 4 settimane di terapia anticoagulante rispetto a 1 settimana (5 vs 12%, 7 vs 16% e 13 vs 10%) in assenza di un aumento di sanguinamenti²⁵⁵⁻²⁵⁷.

Anche se resta da confermare che la tromboprofilassi estesa migliori la sopravvivenza o sia costo-efficace dopo l'intervento chirurgico per cancro, la profilassi per una durata di 4 settimane è attualmente raccomandata dalle linee guida di consenso (Tabella 14 e Appendice 3). Per quanto riguarda la chirurgia laparoscopica non è stata osservata una differenza significativa nell'incidenza di TEV postoperatorio rispetto alla chirurgia a cielo aperto tradizionale per cancro del colon-retto²⁵⁸. La profilassi del TEV per i pazienti sottoposti a laparotomia, laparoscopia o toracotomia della durata di oltre 30 min va condotta per almeno per 7-10 giorni dopo l'intervento mentre è raccomandata la profilassi di almeno 4 settimane (28-35 giorni) nel caso di chirurgia addominale maggiore o pelvica per cancro²⁵⁹.

Nessuno studio ha valutato il rapporto rischio-beneficio della tromboprofilassi specificamente in pazienti oncologici medici ricoverati. Negli studi selezionati di confronto tra EBPM ed ENF su pazienti medici ricoverati con mobilità ridotta e in quelli randomizzati di confronto tra EBPM e placebo la percentuale di malati di cancro variava dal 5% al 15%. Sebbene tali studi non siano stati disegnati *ad hoc*, è opinione comune che i pazienti oncologici ospedalizzati debbano ricevere una profilassi del TEV con anticoagulanti, salvo che non coesistano controindicazioni di tipo emorragico. La durata massima della profilassi negli studi è stata pari a 14 giorni^{260,261}. Recentemen-

Tabella 14. Raccomandazioni per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti oncologici candidati o sottoposti ad intervento chirurgico.

- Tutti i pazienti oncologici sottoposti a intervento chirurgico maggiore dovrebbero essere considerati per la tromboprofilassi farmacologica sia con ENF che con EBPM a meno che non sia controindicata per sanguinamento attivo o per alto rischio di sanguinamento.
- EBPM una volta al giorno, ENF 3 volte al giorno o fondaparinux sono le eparine raccomandate per prevenire il TEV postoperatorio nei pazienti affetti da cancro.
- La profilassi farmacologica dovrebbe essere iniziata 12-24h prima dell'intervento e continuata per almeno 7-10 giorni.
- Nell'uso di fondaparinux l'impiego va effettuato 6h dopo l'intervento.
- Si raccomanda la profilassi estesa per 4 settimane nei pazienti con un alto rischio di TEV (chirurgia pelvica e addominale) e basso rischio emorragico, per i pazienti sottoposti a chirurgia con caratteristiche di alto rischio, come mobilità ridotta, obesità, storia di tromboembolismo venoso o altri fattori di rischio.
- L'uso di EBPM per la prevenzione del TEV nel cancro nei pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica va raccomandato come per la laparotomia.
- Metodi meccanici sono indicati in associazione a terapia farmacologica nei pazienti ad alto rischio ma non sono raccomandati in monoterapia tranne quando sia controindicata la profilassi farmacologica per sanguinamento attivo o alto rischio di sanguinamento.

EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; TEV, tromboembolismo venoso.

te lo studio EXCLAIM ha dimostrato che la somministrazione protratta della profilassi con enoxaparina fino a 28 ± 4 giorni sembrerebbe più efficace rispetto ai classici 10 ± 4 giorni²⁶².

3.5.2.3 TROMBOPROFILASSI DEI PAZIENTI AMBULATORIALI AD ALTO RISCHIO

Al momento di decidere se utilizzare la profilassi antitrombotica nei pazienti ambulatoriali sottoposti a chemioterapia, è necessario valutare il rischio basale di TEV del paziente e pesare l'entità del beneficio contro il rischio emorragico. In una recente revisione sistematica il rischio complessivo di TEV è stato stimato essere 13 per 1000 persone-anno (intervallo di confidenza [IC] 95% 7-23); tra i pazienti considerati ad alto rischio (quelli con malattia metastatica e quelli che ricevono trattamenti a rischio) il rischio di TEV è stato del 68 per 1000 persone-anno (IC 95% 48-96), con il più alto rischio tra i pazienti con cancro del sistema nervoso centrale (200 per 1000 persone-anno; IC 95% 162-247). Una stratificazione del rischio appropriata dei pazienti è quindi fondamentale per identificare quali pazienti dovrebbero ricevere la profilassi²⁶³.

Fattori di rischio clinici, biomarcatori o entrambi possono essere utilizzati per stimare il rischio di TEV. I fattori di rischio clinici includono il tipo di tumore, la sede, lo stadio di malattia, il tempo dalla diagnosi, le comorbidità e gli interventi terapeutici (Tabella 13).

L'avvento della "target therapy" non ha ridotto il rischio di TEV; farmaci come bevacizumab, sunitinib, sorafenib, ponatinib sono stati associati a eventi tromboembolici arteriosi; agenti immunomodulatori come talidomide e lenalidomide determinano sovente TEV, così come e farmaci anti-EGFR cetuximab e panitumumab^{183,264,265}.

Mieloma multiplo. L'incidenza di TEV è di circa il 5% nei pazienti affetti da mieloma trattati con chemioterapia convenzionale. La più alta incidenza di TEV nel mieloma si verifica durante il trattamento del mieloma con talidomide associato con antracicline (12-28%), talidomide con desametasone ad alte dosi (17-26%), lenalidomide con alte dosi di desametasone (18-26%)²⁶⁶⁻²⁶⁸. Per i pazienti con mieloma multiplo è stato proposto un modello di valutazione del rischio dall'International Myeloma Working Group che tiene conto di fattori di rischio individuali, fattori legati alla malattia e alla terapia²⁶⁹.

- L'aspirina è raccomandata per i pazienti con 0-1 fattori di rischio.
- L'enoxaparina 40 mg/die o il warfarin a dosaggio pieno (international normalized ratio [INR] target 2-3) trovano indicazione sia per pazienti con due o più fattori rischio individuali/mieloma-correlati, sia per pazienti trattati con talidomide/lenalidomide associati ad alte dosi di desametasone e/o doxorubicina.
- Il trattamento antitumorale con bortezomib riduce il rischio di TEV del 2% per un effetto antitrombotico attribuibile alla sintesi di ossido nitrico cui conseguirebbe una ridotta attivazione piastrinica²⁷⁰.

Modelli predittivi e trattamento. Un modello validato per guidare le decisioni cliniche sulla tromboprofilassi in pazienti trattati con chemioterapia è quello elaborato da Khorana et al. (Tabella 15)^{271,272}. Il punteggio viene calcolato assegnando punti per i parametri clinici disponibili per i pazienti (es. sito del tumore primario, parametri ematologici e indice di massa corporea [BMI]). I pazienti dello studio sono stati stratificati in tre gruppi di rischio e l'incidenza cumulativa di TEV a 2.5 mesi variava da 0.3% nel gruppo a basso rischio a 6.7% nel gruppo ad alto rischio. L'incorporazione in questo punteggio di due biomarcatori supplementari, la P-selectina e il D-dimero, ha migliorato il valore predittivo^{273,274}. Recentemente nello studio Protecht l'inserimento del trattamento chemioterapico con platino (carboplatino, cisplatino) o gemcitabina oltre le 5 variabili ha permesso di identificare i pazienti ad alto rischio di TEV in un'analisi *post-hoc*²⁷⁵. Nella Tabella 16 sono espresse le

Tabella 15. Sistema a punteggio per la stima del rischio di tromboembolismo venoso nei pazienti candidati a chemioterapia.

Caratteristiche del paziente	Punteggio
Tipo di tumore:	
Stomaco, pancreas	2
Polmone, linfoma, ginecologico, vescica, testicoli	1
Conta piastrinica pre-chemioterapia >350 000/mm ³	1
Emoglobina pre-chemioterapia <10 g/% e/o uso di eritropoietina	1
Conta leucocitaria pre-chemioterapia >11 000/mm ³	1
Indice di massa corporea ≥35 kg/m ²	1
Totale	Rischio alto: ≥3 Rischio medio: 1-2 Rischio basso: 0

Modificata da Khorana et al.²⁷¹.

Tabella 16. Raccomandazioni per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti candidati a chemioterapia.

- Si raccomanda la profilassi con EBPM, ENF o fondaparinux nei pazienti ospedalizzati con cancro e ridotta mobilità.
- La profilassi farmacologica del TEV può essere indicata in pazienti con carcinoma localmente avanzato o metastatico del pancreas trattati con chemioterapia e aventi un basso rischio di sanguinamento.
- La profilassi farmacologica del TEV può essere indicata in pazienti con cancro del polmone localmente avanzato o metastatico trattati con chemioterapia e con basso rischio di sanguinamento.
- Nei pazienti con mieloma multiplo è raccomandato impiego di EBPM o warfarin a dose anticoagulante nei pazienti che ricevono regimi terapeutici con lenalidomide o talidomide associati a desametasone ad alte dosi e/o doxorubicina oppure in presenza di ≥2 fattori di rischio legati al paziente o correlati alla malattia; nei pazienti a basso rischio si raccomanda terapia con aspirina alla dose di 81-325 mg/die.
- Metodi meccanici non sono raccomandati in monoterapia tranne quando sia controindicata la profilassi farmacologica.

EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; TEV, tromboembolismo venoso.

raccomandazioni per quanto riguarda la profilassi del TEV nei pazienti candidati a chemioterapia.

Scenari clinici particolari (v. Appendice 4)

- **Cateteri venosi centrali.** Le evidenze disponibili non supportano l'uso di anticoagulanti per prevenire la trombosi catetere-correlata nei pazienti oncologici e pertanto l'impiego profilattico di warfarin o EBPM non è raccomandato.
- **Insufficienza renale.** Nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min) sarebbe preferibile l'impiego di ENF; tra le EBPM sarebbe preferibile la tinzaparina, che ha il più alto peso molecolare medio (6500 Da), seguita da dalteparina (6000 Da). L'enoxaparina ha il peso molecolare più basso (4500 Da) ed è più dipendente dalla funzione renale per cui va impiegata a bassa dose (30 mg/die sottocute).
- **Anziani.** Non sono disponibili studi clinici randomizzati di confronto tra le diverse eparine e tra eparine e anticoagulanti orali nei pazienti anziani.
- **Trombocitopenia.** Un problema che spesso si pone nei pazienti neoplastici è rappresentato dalla trombocitopenia, sia essa secondaria a chemioterapia o legata all'invasione midollare della malattia neoplastica. L'impiego della tromboprofilassi in tale contesto è un serio problema anche nei pazienti ad alto rischio. Non esistono infatti linee guida specificamente indirizzate a questo argomento essendo la trombocitopenia un criterio di esclusione da tutti i grandi studi clinici. La trombocitopenia è definita severa se il numero della piastrine è <50 000/mm³, lieve-moderata se >50 000/mm³; tuttavia questi valori non dovrebbero interferire sulla decisione di intraprendere la tromboprofilassi ma richiedono di adattare su base individuale il trattamento nelle forme severe. Le linee guida ASCO non raccomandano la profilassi con anticoagulanti nei pazienti con una conta piastrinica <50 000/mm³²⁷⁶.
- **Tumori cerebrali.** Non esistono controindicazioni all'impiego della tromboprofilassi.

3.5.2.4 TRATTAMENTO IMMEDIATO E A LUNGO TERMINE DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO ACUTO (Tabella 17)²⁷⁶⁻²⁸⁰

Trattamento iniziale. La fase iniziale del trattamento è per definizione della durata di 10 giorni. In generale le EBPM sono preferite all'ENF. Non sono disponibili dati sufficienti per sostenere l'uso di fondaparinux o nuovi anticoagulanti orali (NAO) per il trattamento iniziale del TEV acuto in pazienti con cancro. La dose iniziale di ENF per il trattamento del TEV è basata sul peso, con dosaggio raccomandato di 80 U/kg in bolo seguito da 18 U/kg/h in infusione. Pochi studi hanno confrontato direttamente le terapie anticoagulanti per il trattamento iniziale del TEV in pazienti affetti da cancro. In una metanalisi di 16 studi randomizzati condotti su pazienti oncologici trattati con anticoagulanti per TEV, l'EBPM rispetto all'ENF è stata associata a una riduzione della mortalità a 3 mesi (rischio relativo 0.71; IC 95% 0.52-0.98) senza un aumento del rischio di sanguinamento²⁸¹. Oltre alla migliore efficacia, l'EBPM offre altri vantaggi rispetto all'ENF: costo, semplicità di dosaggio e un minor rischio di trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Non ci sono studi in letteratura di confronto diretto tra fondaparinux e EBPM per il trattamento iniziale e a lungo termine del TEV. In un'analisi per sottogruppi del Matisse-TVP trial il trattamento iniziale con fondaparinux 7.5 mg/die vs enoxaparina 1 mg/kg bid ha mostrato tassi di TEV ricorrente più elevati nel gruppo fondaparinux rispetto al gruppo enoxaparina (12.7 vs 5.4%) senza differenze di mortalità e sanguinamenti²⁸².

Attualmente si raccomanda l'impiego di EBPM per la terapia iniziale del TEV nei pazienti con cancro. L'ENF può essere utilizzata in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) data la sua breve emivita, reversibilità con solfato di protamina, dipendenza da clearance epatica. L'ENF è controindicata nei pazienti con HIT e in questa situazione fondaparinux o un inibitore della trombina rappresentano un'alternativa migliore. Il limite d'impiego del fondaparinux nei

pazienti oncologici è rappresentato dalla lunga emivita, dall'assenza di antidoto e dalla clearance renale del 100%.

Nel trattamento iniziale del TEV, l'uso di filtri cavali può essere impiegato in caso di controindicazione all'anticoagulazione o nel caso di recidiva o estensione trombotica in corso di dosi ottimali di anticoagulante. È necessaria una rivalutazione periodica delle controindicazioni all'anticoagulazione.

Trattamento a lungo termine ed esteso del tromboembolismo venoso. Il trattamento a lungo termine di mantenimento corrisponde al periodo di tempo che intercorre dal decimo giorno fino al terzo mese di terapia anticoagulante; il trattamento esteso del TEV corrisponde al trattamento indicato oltre il terzo mese di terapia anticoagulante senza pianificazione di una data di sospensione della terapia.

EBPM come enoxaparina e dalteparina sono le più comunemente usate. Nei pazienti oncologici l'uso di antagonisti della vitamina K (AVK) è complicato da uno scarso controllo terapeutico e una difficoltà nel mantenere un adeguato INR per una serie di motivi quali interazioni con farmaci, imprevedibile biodisponibilità per vomito, malnutrizione o diarrea, effetto sulla qualità di vita per ripetuti controlli di laboratorio, difficoltà nel gestire le eventuali procedure.

Numerose evidenze sono a favore dell'uso delle EBPM nel confronto con AVK. In una metanalisi di 7 studi clinici randomizzati condotti su pazienti neoplastici con TEV, si è osservata una significativa riduzione delle recidive di TEV nei pazienti trattati con EBPM rispetto a quelli trattati con AVK²⁸³. Tra i pazienti con TEV e cancro, i vantaggi delle EBPM rispetto alla terapia con AVK sono maggiori nei pazienti con malattia metastatica²⁸³, in trattamento con chemioterapia aggressiva, che presentino esteso TEV, danno epatico, stato nutrizionale scaduto, indisponibilità del monitoraggio di laboratorio della coagulazione. I pazienti neoplastici con TEV, durante il trattamento anticoagulante orale, sono esposti a un rischio significativo sia di recidive trombotiche sia di com-

Tabella 17. Trattamento del tromboembolismo venoso nei pazienti oncologici: confronto delle raccomandazioni delle linee guida internazionali.

	ACCP 2016 ²⁷⁷	ASCO 2015 ²⁷⁶	NCCN 2015 ²⁷⁸	BSH 2015 ²⁷⁹	ISTH 2013 ²⁸⁰
Trattamento iniziale	EBPM raccomandate come trattamento di prima linea del TEV nel cancro; se EBPM non sono utilizzate gli AVK sono da preferire ai NAO.	EBPM raccomandate per i primi 5-10 giorni di trattamento.	EBPM preferibili nel trattamento acuto.	EBPM raccomandate per 6 mesi se tollerate (1A).	EBPM raccomandate per il trattamento iniziale del TEV (Grado 1B). Fondaparinux ed ENF possono essere utilizzati (Grado 2D).
Durata del trattamento	Raccomandata la terapia anticoagulante estesa (oltre 3 mesi e senza stop programmato) nei pazienti senza un rischio elevato di sanguinamento (Grado 1B); suggerita nei pazienti con alto rischio di sanguinamento (Grado 2B).	Raccomandata la profilassi secondaria per almeno 6 mesi.	Raccomandata una durata minima di 3 mesi e indefinitamente se il cancro è in fase attiva, in trattamento, o se persistono fattori di rischio per recidive.	In presenza di neoplasia attiva, la terapia anticoagulante deve essere continuata oltre 6 mesi ma non è certa la dose ottimale; va considerata l'alternativa degli anticoagulanti orali dopo i 6 mesi, se preferiti dal paziente.	Raccomandata la terapia per un minimo di 3 mesi fino a 6 mesi; dopo tale periodo la scelta deve essere basata sulla valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio, preferenza del paziente, attività della malattia.

ACCP, American College of Chest Physicians; ASCO, American Society of Clinical Oncology; AVK, antagonisti della vitamina K; BSH, British Society of Haematology; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; ISTH, International Society on Thrombosis and Hemostasis; NAO, nuovi anticoagulanti orali; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; TEV, tromboembolismo venoso.

plicanze emorragiche, rispetto a pazienti non neoplastici con TEV. Dopo la sospensione della terapia i pazienti con cancro hanno un rischio di recidiva di TEV non inferiore al 15% e, nonostante un'adeguata anticoagulazione, circa il 5-7% dei pazienti con cancro sviluppa una recidiva di TEV. Le EBPM sono pertanto da preferire rispetto agli AVK per il trattamento a breve e lungo termine²⁸³. Le EBPM dovrebbero essere usate per un minimo di 3 mesi per trattare il TEV dei pazienti oncologici.

Nello studio CLOT il trattamento con dalteparina 200 UI/kg/die per 1 mese seguito da una dose pari al 70-80% della dose iniziale per i rimanenti 5 mesi ha ridotto le recidive tromboemboliche dal 17% al 9% ($p=0.0017$), rispetto alla terapia standard con dicumarolici, senza aumentare il rischio di sanguinamento²⁸⁴. Dopo 3-6 mesi, la cessazione o il proseguimento della terapia anticoagulante (EBPM o AVK) dovrebbe essere basata su valutazione del rapporto rischio-beneficio, tollerabilità, preferenze del paziente, attività del cancro.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio CATCH che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con tinzaparina per 6 mesi nei pazienti con cancro attivo e TEV sintomatico in confronto al trattamento con warfarin; il trattamento con tinzaparina ha mostrato di ridurre significativamente il rischio di TVP sintomatica non fatale ed emorragie non clinicamente rilevanti²⁸⁵.

Nelle linee guida è raccomandata la terapia anticoagulante anche oltre 6 mesi qualora il cancro sia ancora attivo o siano persistenti fattori di rischio²⁷⁶.

Terapia della trombosi da catetere. Il punto centrale del trattamento della trombosi da catetere è basato sulla necessità di mantenere o no *in situ* il dispositivo per continuare il trattamento del paziente. La rimozione è raccomandata solo qualora il dispositivo non sia più necessario o quando sia necessario ma esistano controindicazioni alla terapia anticoagulante, se il catetere è infetto o disfunzionante. Se è prevista la rimozione del dispositivo è consigliato un breve periodo (5-7 giorni) di terapia anticoagulante per ridurre le probabilità di erborizzazione con la rimozione. Dovrebbe pertanto essere condotta una valutazione della probabilità e delle conseguenze di una erborizzazione in base alla dimensione e alla posizione della trombo. La terapia anticoagulante con EBPM è raccomandata durante il mantenimento *in situ* del catetere per una durata di almeno 3 mesi fino a 6 mesi²⁸⁶. La terapia trombolitica è giustificata unicamente nei casi di trombosi della vena cava superiore con sindrome cavale mal tollerata^{286,287}. L'instillazione di 2 mg di alteplase consente di ripristinare la pervietà e preservare la funzione del catetere²⁷⁸.

Filtri cavali. L'impianto dei filtri cavali dovrebbe essere limitato ai pazienti con TEV acuto e controindicazioni alla terapia anticoagulante. Il loro uso nei pazienti con eventi trombotici ricorrenti nonostante terapia anticoagulante non appare logico perché i filtri non trattano la condizione trombotica di base, e la presenza di un corpo estraneo intravascolare è atta a promuovere la formazione di un trombo prossimale o distale al filtro. Inoltre, l'uso di filtri cavali può fornire un senso di falsa sicurezza per quanto riguarda il rischio di recidive, causando ritardi nella terapia anticoagulante. Se vengono posizionati filtri retraibili dovrebbe essere fatto ogni sforzo per rimuovere il dispositivo e iniziare nuovamente la terapia anticoagulante.

3.5.2.5 TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO NEI PAZIENTI CON TROMBOCITOPENIA

Nei pazienti oncologici con trombocitopenia (Figura 10), possono essere utilizzate dosi piene di anticoagulante per il trattamento del TEV se la conta piastrinica è $>50\,000/\text{mm}^3$ e non vi è alcuna evidenza di sanguinamento; 50% della dose piena per una conta di $20\,000\text{-}50\,000/\text{mm}^3$; sospensione se conta $<20\,000/\text{mm}^3$, sempre adeguando la decisione al singolo²⁸⁸.

3.5.2.6 TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO RICORRENTE IN CORSO DI TERAPIA ANTICOAGULANTE (Figura 11)

In generale nei pazienti con trombosi in trattamento con anticoagulante orale, se una recidiva avviene con un INR non in range terapeutico, l'intervento terapeutico consiste nell'adeguamento della dose in modo da riportare l'INR a range 2-3. Nel caso la recidiva avvenga mentre in range terapeutico va valutato il passaggio a EBPM. Nel caso in cui la recidiva avvenga in corso di EBPM a dosi subterapeutiche (75-80% della dose iniziale), la risomministrazione dell'EBPM a dose piena può risultare efficace in più del 90% dei pazienti²⁸⁹. Se la recidiva avviene a dose piena di EBPM si può valutare di aggiustare la dose mediante il dosaggio del fattore Xa a un predefinito livello di picco.

3.5.2.7 TERAPIA CON NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

La riduzione del rischio di TEV ricorrente con i NAO rispetto all'EBPM non è stata valutata ma, sulla base di confronti indiretti, l'EBPM può essere più efficace dei NAO in pazienti con TEV e cancro. I risultati preliminari delle analisi di sottogruppi e le metanalisi degli studi clinici randomizzati suggeriscono che i NAO hanno mostrato efficacia e sicurezza paragonabili alla terapia anticoagulante con AVK e potrebbero rappresentare un'alternativa alla terapia anticoagulante convenzionale²⁹⁰⁻²⁹³. Tuttavia i NAO non sono stati confrontati con AVK in un ampio spettro di pazienti con TEV e cancro.

- Al momento non è possibile esprimere una preferenza per un NAO rispetto a un altro o per un NAO vs AVK nei pazienti oncologici.
- Nonostante gli innegabili vantaggi pratici di questi agenti in confronto ad AVK ed EBPM il piccolo numero di pazienti con cancro (5-8%) arruolati in ciascuno studio e l'uso di warfarin o placebo piuttosto che EBPM nel controllo non ne consentono ancora l'utilizzo in questa popolazione.
- Anche se questi anticoagulanti hanno meno interazioni degli AVK, esistono interazioni con alcuni agenti chemioterapici^{288,293} (Tabella 18).

3.6 La sorveglianza nel follow-up

Il follow-up del paziente oncologico dopo il termine della terapia è di cruciale importanza per la prevenzione e la diagnosi precoce delle eventuali complicanze legate alla cardiotoxicità dei trattamenti effettuati.

La programmazione della cadenza dei controlli clinici e strumentali deve essere individualizzata tenendo conto da una parte il tipo e la durata della terapia effettuata (chemioterapia, terapia mirata, radioterapia, terapia ormonale, ecc.), dall'altra i fattori di rischio CV presentati dal paziente o dell'eventuale presenza ed entità di cardiopatia preesistente.

In linea generale i pazienti che sono stati sottoposti a terapia antitumorale dovrebbero essere fortemente sensibilizzati al controllo dei fattori di rischio CV e incoraggiati a seguire uno stile di vita sano, potenziando attività fisica e abolendo fumo

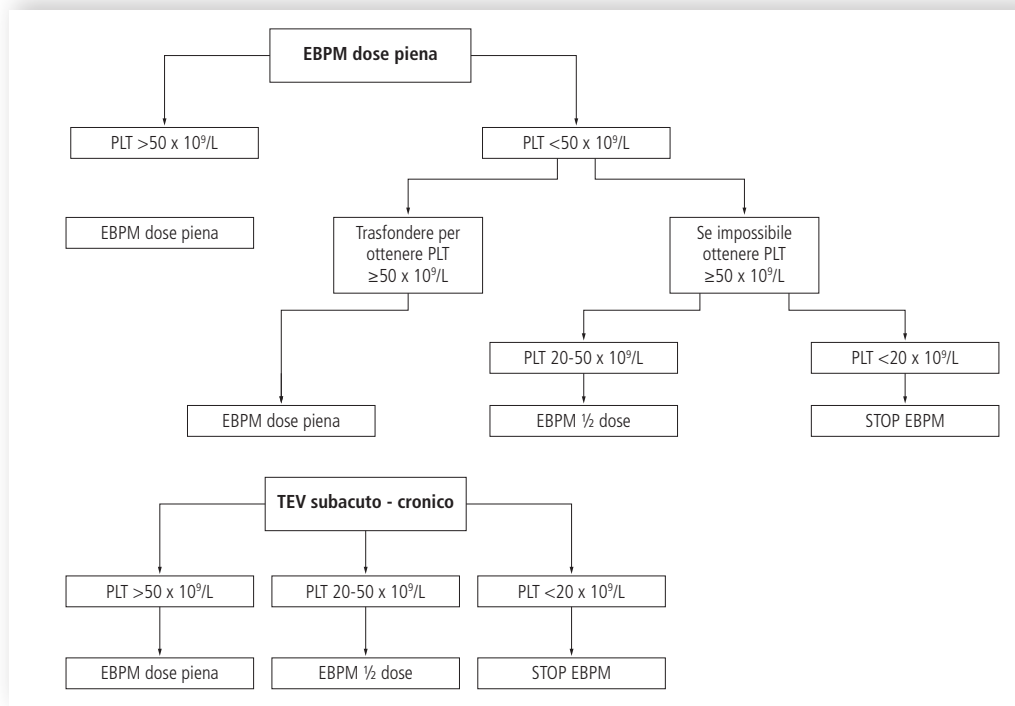


Figura 10. Algoritmo di gestione del tromboembolismo venoso in presenza di trombocitopenia. EBPM, eparina a basso peso molecolare; PLT, conta piastrinica; TEV, tromboembolismo venoso. Modificata da Lee e Peterson²⁸⁸.

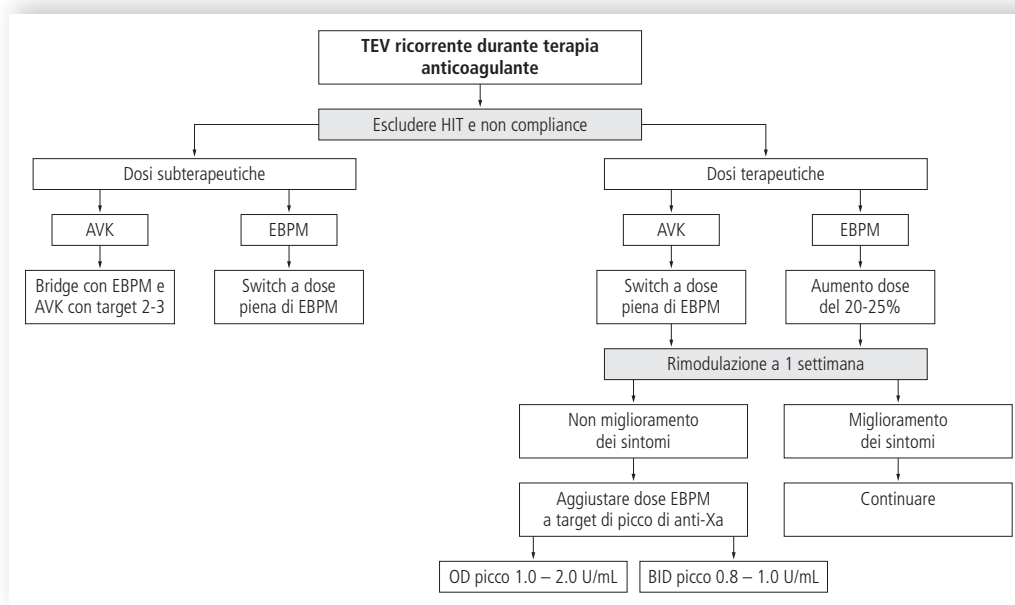


Figura 11. Algoritmo di gestione del tromboembolismo venoso ricorrente in corso di terapia anticoagulante. AVK, antagonista della vitamina K; BID, 2 volte al giorno; EBPM, eparina a basso peso molecolare; HIT, trombocitopenia indotta da eparina; OD, una volta al giorno; TEV, tromboembolismo venoso. Modificata da Lee e Peterson²⁸⁸.

di sigaretta e il consumo di alcool^{5,6}; in tale logica un ruolo fondamentale può essere svolto dagli infermieri (Tabella 3). Questo vale soprattutto per i pazienti trattati con antracicline nei quali il rischio di insorgenza di disfunzione sistolica o diastolica del ventricolo sinistro persiste anche a distanza di anni

dopo il termine della terapia ed è correlato principalmente alla dose cumulativa effettuata, all'età del paziente all'epoca del trattamento (<15 o >60 anni), al sesso femminile, all'associazione con irradiazione del mediastino, alla presenza di fattori di rischio CV, in particolare ipertensione arteriosa sistemica, o di

SNODI CLINICO-GESTIONALI IN AMBITO CARDIONCOLOGICO

Tabella 18. Interferenza farmacologica tra nuovi anticoagulanti orali e farmaci usati in chemioterapia.

Effetto interazione	Dabigatran P-glicoproteina	Rivaroxaban P-glicoproteina CYP34A	Apixaban P-glicoproteina CYP34A
↑ livelli plasmatici dei NAO	Ciclosporina Tacrolimus Tamoxifene Lapatinib Nilotinib Sunitinib	Ciclosporina Tacrolimus Tamoxifene Lapatinib Nilotinib Sunitinib Imatinib	Ciclosporina Tacrolimus Tamoxifene Lapatinib Nilotinib Sunitinib Imatinib
↓ livelli plasmatici dei NAO	Desametasone Doxorubicina Vinblastina	Desametasone Doxorubicina Vinblastina	Desametasone Doxorubicina Vinblastina

CYP, citocromo P450; NAO, nuovi anticoagulanti orali.

Tabella 19. Elementi utili per la programmazione del follow-up post-chemioterapia.

Tipo di chemioterapia effettuata	Esami da programmare dopo il termine della chemioterapia	Correzione fattori di rischio CV associati
Antracicline, soprattutto se: - Sesso femminile - Età <15 o >60 anni - Dose doxorubicina >240 mg/m ² - Dose epirubicina >360 mg/m ²	Ecocardiogramma alla scadenza di 6 mesi, 4 anni, 10 anni e oltre.	Iperensione Dislipidemia Diabete mellito Obesità Sedentarietà Tabagismo
Terapia mirata +/- taxani	Ecocardiogramma ogni 3 mesi per 1 anno.	Consumo di alcool
Terapia ormonale	Follow-up clinico annuale.	Insufficienza renale
Radioterapia torace/mediastino se coinvolto emitorace sinistro e/o totale radiazioni ricevute dal cuore ≥30 Gy	Ecocardiogramma alla scadenza di 6 mesi, 12 mesi. Test ergometrico dopo 5 anni.	
Radioterapia testa/collo	Eco-Doppler dei vasi epiaortici dopo 3-5 anni e poi con cadenza annuale. Ecografia tiroidea, dosaggio FT3, FT4, TSH nei primi 5 anni e anche successivamente.	

CV, cardiovascolare; TSH, ormone tireotropo.

cardiopatia preesistente. Qualora siano presenti tali elementi di rischio un controllo ecocardiografico che comprenda valutazione dei volumi e degli indici di funzione sistolica (FE) e diastolica del ventricolo sinistro deve essere eseguito a distanza anche nei pazienti asintomatici (Tabella 19 e Sezione 3.1). In presenza di riduzione della FE >20% del valore basale, o di un valore assoluto di FE <50% di nuova insorgenza, o di una riduzione dello strain longitudinale globale di >15% del valore basale, o di chiare alterazioni degli indici di funzione diastolica del ventricolo sinistro di nuova insorgenza è molto raccomandata l'istituzione di terapia cardioprotettiva con ACE-inibitore o sartano e betabloccante. L'utilizzo di metodiche di imaging più complesse come la RMC, pur essendo promettente nella definizione precoce del danno miocardico e dell'eventuale coinvolgimento anche del ventricolo destro, non è attualmente proponibile di routine, ma solo in casi individuali²⁹⁴. Il ruolo dei biomarcatori nel follow-up a distanza dalla terapia anti-tumorale, in particolare il dosaggio del BNP, sebbene proposto in numerosi studi, non è stato ancora validato²⁹⁵, se non nei pazienti con scompenso cardiaco cronico, secondo quanto riportato nelle linee guida per lo scompenso cardiaco.

La necessità di follow-up clinico-strumentale a distanza nei pazienti precedentemente trattati con anticorpi monoclonali o inibitori della tirosin-chinasi è meno certa²⁴⁵, soprattutto

to se utilizzati da soli o in associazione con taxani, pur essendo sempre raccomandato il controllo dei fattori di rischio CV, in particolare dei valori pressori^{1,9} e un follow-up ecocardiografico dopo il termine della terapia a cadenza trimestrale, della durata di 1 anno. Tale cauto atteggiamento, nonostante i risultati confortanti provenienti dai risultati del follow-up di lungo termine dei trial clinici randomizzati^{296,297}, è suggerito dalle osservazioni provenienti dai registri che hanno analizzato i pazienti del mondo reale^{10,298,299}.

L'effetto cardiotossico di altri chemioterapici, quali 5-FU e derivati, cisplatino, taxani, ciclofosfamide, è per lo più limitato al periodo del trattamento. Meritano invece una sorveglianza attenta nel lungo periodo i pazienti in terapia ormonale, proprio in relazione alla lunga durata del trattamento (5-10 anni e oltre), sia nel cancro della mammella che nel cancro della prostata. L'assunzione di *tamoxifene* può incrementare il rischio di complicanze tromboemboliche, così come la terapia con *inibitori dell'aromatasi*, che bloccano la conversione di androgeni in estrogeni nelle donne in post-menopausa, è stata correlata ad aumento del rischio di cardiopatia³⁰⁰⁻³⁰²; d'altra parte è da tempo noto, nella terapia del cancro della prostata, il legame tra terapia anti-androgenica ed incremento del rischio di eventi maggiori CV, di diabete e di sindrome metabolica³⁰³⁻³⁰⁵. Per queste ragioni sia nelle donne sia negli

uomini in terapia ormonale sono molto raccomandate misure di prevenzione CV quali il controllo dei valori pressori (da mantenere entro 130-140/80-90 mmHg), del BMI, del profilo lipidico mediante uso di statine (colesterolo LDL da mantenere entro 70-100 mg/dl), della glicemia e nel paziente diabetico dell'emoglobina glicata; tutti i pazienti cardiopatici dovrebbero assumere aspirina, salvo gravi controindicazioni, ed essere assolutamente motivati a sospendere il fumo di sigaretta. La terapia anti-androgenica dovrebbe essere il più possibile limitata nel tempo e, mentre non è codificata la programmazione di test provocativi, va previsto un follow-up clinico con cadenza annuale a partire dal terzo mese dopo l'inizio della terapia.

La *radioterapia* associata all'uso dei nuovi farmaci antitumorali ha nettamente migliorato la prognosi di vari tipi di neoplasie, tuttavia l'irradiazione del torace e del mediastino, in particolare nel linfoma di Hodgkin e nel cancro della mammella, espone inevitabilmente il cuore al rischio di patologie anche gravi e tardive, quali pericardite, sia acuta che cronica e spesso asintomatica, fibrosi miocardica, coronaropatia, valvulopatie, disturbi di conduzione. L'entità del rischio di sviluppare cardiopatie è funzione della dose di radiazioni erogata e dell'estensione dell'area cardiaca esposta, tanto che la cardiotoxicità non sembra essere significativa se il volume cardiaco ha ricevuto una dose di radiazioni <30 Gy, della tecnica applicata, dell'associazione con chemioterapia, in particolare con antracicline, e dell'età del paziente all'epoca del trattamento (rischio aumentato se <20 anni). Gli effetti dell'infiammazione e della fibrosi radio-indotte si possono manifestare dopo 6-12 mesi dal termine del trattamento con pericardite cronica spesso asintomatica, e tipicamente dopo 5-10 anni dal termine del trattamento con malattia coronarica o valvulopatia. Le raccomandazioni nel follow-up (Figura 7) prevedono quindi controllo stretto dei fattori di rischio CV con cadenza annuale di esami ematochimici (glicemia, colesterolemia, trigliceridemia), programmazione di ecocardiogramma dopo 6 e 12 mesi dal termine della terapia radiante, programmazione di ecocardiogramma e test da sforzo dopo 5 anni dal termine del trattamento; le successive cadenze andranno stabilite in rapporto ai reperti riscontrati, al pregresso trattamento e alla dose di antracicline ricevuta, alla presenza di altri fattori di rischio CV³⁰⁶⁻³⁰⁸.

Attento follow-up va riservato anche ai pazienti sottoposti a radioterapia della testa e del collo per linfoma, carcinoma nasofaringeo, carcinoma laringeo o dell'ipofaringe, dato il riscontro di incremento del rischio sia di stenosi carotidea sia di patologia tiroidea. È stato infatti dimostrato come la radioterapia di testa/collo possa determinare un'accelerazione dell'aterosclerosi dei vasi epiaortici, con un precoce aumento dello spessore medio-intimale seguito da stenosi carotidee significative e quindi da attacchi ischemici transitori o ictus³⁰⁸; l'incidenza di eventi è ulteriormente aumentata nei pazienti portatori di fattori di rischio CV quali ipertensione, tabagismo, dislipidemia, diabete, obesità; è pertanto raccomandato in questi pazienti, oltre allo stretto controllo dei fattori di rischio, un follow-up clinico e strumentale con ultrasonografia dei vasi epiaortici a partire dal quarto anno dopo la radioterapia, con cadenza annuale.

La radioterapia del collo può inoltre determinare un aumento di incidenza di disfunzione tiroidea³⁰⁹, più spesso di ipotiroidismo – esso stesso fattore di rischio per aterosclerosi – in genere nei primi 5 anni dopo il trattamento e per dosi mediamente superiori a 35 Gy, più raramente di ipertiroidismo; dopo radioterapia per linfoma di Hodgkin o per timoma è stato riscontrato un aumento di incidenza di tiroidite acu-

ta o subacuta, di adenoma follicolare e anche di neoplasia tiroidea maligna. Un follow-up strumentale e laboratoristico con dosaggio degli ormoni tiroidei è quindi indicato in questi pazienti, anche a distanza di anni dalla radioterapia.

3.6.1 Il ruolo dell'infermiere

Per rispondere in modo efficace ai complessi bisogni sanitari dei pazienti oncologici è necessario che gli infermieri conoscano innanzitutto i potenziali danni cardiaci, a breve e lungo termine, dei trattamenti antitumorali e il profondo impatto emotivo e comportamentale che la malattia oncologica e la sua cura possono determinare nella persona. Esperienze cliniche maturate con i pazienti sopravvissuti a neoplasie contratte nell'infanzia o nell'adolescenza hanno dimostrato che tali soggetti, rispetto ai loro coetanei, tendono ad assumere una varietà di comportamenti malsani (dieta incongrua, sedentarietà, fumo di sigaretta, abuso alcolico) e frequentemente soffrono di uno stato di depressione³¹⁰. Lo stesso sembra valere anche per gli adulti almeno per alcune importanti componenti della qualità di vita come il livello di attività fisica, la qualità del sonno e lo stato dell'umore³¹¹⁻³¹³. La valutazione infermieristica si riassume nel riconoscimento dei problemi attivi soprattutto relativi allo stile di vita e/o comportamenti di automonitoraggio e/o autocura non adeguati. L'intervento infermieristico è fondamentale nella valutazione multidimensionale dei pazienti anziani (v. Sezione 4.2), con controlli ambulatoriali o follow-up (anche telefonici) in base ai programmi condivisi con il cardiologo di riferimento. L'intervento educativo motivazionale deve essere personalizzato e rivolto ai bisogni socio-assistenziali del singolo paziente e al rinforzo dell'aderenza al programma terapeutico per favorire l'empowerment, il self-care e il self-management, anche e soprattutto alla luce delle recenti evidenze sul significativo miglioramento dell'esito delle cure prodotto dagli interventi non farmacologici inerenti le abitudini dietetiche³¹³. Nella Tabella 20 vengono suggerite le linee di intervento e nella Tabella 21 sono offerti degli esempi pratici su come attuare il colloquio mediante la tecnica delle 5 A³¹⁴.

Tabella 20. Linee di intervento per la terapia non farmacologica nei pazienti con patologie tumorali finalizzato anche alla prevenzione del danno cardiaco.

Raggiungere e mantenere un peso ideale

- Se in sovrappeso o obesi, limitare il consumo di cibi e bevande ad alto contenuto calorico.
- Aumentare l'attività fisica per favorire/ promuovere la perdita di peso.

Impegnarsi in una regolare attività fisica

- Evitare l'inattività e tornare alle normali attività quotidiane il più presto possibile dopo la diagnosi.
- L'obiettivo è di fare esercizio fisico per almeno 150 min alla settimana.
- Comprendere esercizi di potenziamento almeno 2 giorni alla settimana.

Raggiungere un modello alimentare ricco di verdura, frutta e cereali integrali

- Seguire le linee guida della Società Americana di Oncologia sull'alimentazione e l'attività fisica per la prevenzione del cancro; vale a dire, limitare il consumo di carni lavorate e carni rosse; mangiare almeno 2-5 porzioni di frutta e verdura al giorno; scegliere cereali integrali al posto di cereali raffinati; e, se si bevono bevande alcoliche, limitare il consumo a non più di 1 bicchiere al giorno per le donne o 2 drink al giorno per gli uomini.

SNODI CLINICO-GESTIONALI IN AMBITO CARDIONCOLOGICO

Tabella 21. Esempi di strategie per promuovere stili di vita sani.

Step ^a	Controllo del peso	Qualità della dieta	Attività fisica
Chiedere (ASK)	Ha provato a perdere peso di recente? (chiedere solo se in sovrappeso o obeso)	a) Quante porzioni di frutta e verdura mangia ogni giorno? b) Quante porzioni di carni rosse e lavorate mangia ogni settimana? c) Mangia pane bianco o integrale e cereali? d) Quali integratori alimentari usa?	a) In media, quanti minuti alla settimana fa aerobica (o cardio) esercizio? b) Quante volte alla settimana fa esercizi di potenziamento? c) Quante ore al giorno sta seduto o guarda la TV?
Consigliare (ADVISE)	Questo grafico (mostrare grafico BMI) viene utilizzato per rappresentare graficamente l'altezza e il peso delle persone per determinare se le persone sono in sovrappeso o obese. Lei può vedere qui se è in sovrappeso/obeso. Questo è fonte di preoccupazione per me, che la devo aiutare a curare il tumore, cura che ha l'obiettivo di prolungare la sua vita. Ma, se lei è in <sovrappeso/obeso>, può essere a maggior rischio di complicazioni che si verificano in seguito (linfedema, malattie cardiache, diabete, ecc.). Pertanto, è importante che lei perda peso.	Rinforzo positivo se le risposte dei pazienti sono: a) 5 o più porzioni; b) 2 o più porzioni; c) cereali interi; d) l'uso di integratori alimentari è minimo o utilizzato per il trattamento di una condizione di deficit, come l'osteoporosi o l'anemia (non una dose eccessiva, cioè entro il 100% dei valori giornalieri). Se le risposte sono diverse, consigliare di iniziare una dieta in cui consumino almeno 5 porzioni di frutta e verdura al giorno e non più di 2 porzioni di carne rossa o lavorata a settimana e che dovrebbero preferire cereali interi al posto di prodotti raffinati; inoltre, per fornire i nutrienti necessari devono fare affidamento sulla loro dieta, piuttosto che utilizzare gli integratori.	Rinforzo positivo se i pazienti fanno esercizio aerobico almeno 150 min a settimana, allenamento con esercizi di potenziamento almeno 2 volte alla settimana. In caso contrario, consigliare che si sforzino a farlo; di fare riferimento a un professionista qualificato per iniziare allenamenti di esercizi di potenziamento se hanno linfedema, colostomia, o altra condizione pertinente; incoraggiare i pazienti a ridurre il tempo di inattività.
Valutare (ASSESS)	Perdere peso può essere difficile, ma è importante e sono sicuro che lei potrebbe farlo se ci prova, è pronto a perdere peso?	Mangiare una dieta sana è importante, è disposto a fare alcune modifiche?	L'esercizio fisico regolare è importante, è disposto ad iniziare?
	Se sì! "Ottimo, mi permetta di darle questa brochure che l'aiuterà ad iniziare questo percorso"; utilizzare i suggerimenti presenti in Aiutare ed Organizzare (in basso).	Se sì! "Ottimo, mi permetta di darle questa brochure, che l'aiuterà ad iniziare questo percorso"; utilizzare i suggerimenti presenti in Aiutare ed Organizzare (in basso).	Se sì! "Ottimo, mi permetta di darle questa brochure, che l'aiuterà ad iniziare questo percorso"; utilizzare i suggerimenti presenti in Aiutare ed Organizzare (in basso).
	Se no! "Va bene, ma la prossima volta che ci incontriamo, glielo chiederò di nuovo. Nel frattempo, voglio che legga questo opuscolo" e cercare di farglielo fare (scegliere una strategia da Aiutare, punti da 2 a 5)."	Se no! "Va bene, ma la prossima volta che ci incontriamo, glielo chiederò di nuovo. Nel frattempo, voglio che legga questo opuscolo" e cercare di farglielo fare (scegliere una strategia da Aiutare, punti da 2 a 5).	Se no! "Va bene, ma la prossima volta che ci incontriamo, glielo chiederò di nuovo. Nel frattempo, voglio che legga questo opuscolo" e cercare di farglielo fare (scegliere una strategia da Aiutare, punti da 2 a 5).
Aiutare (ASSIST)	1) Impostare una data di inizio: "Anche se sarebbe bene iniziare subito, è più importante fare una buona partenza rispetto ad un inizio veloce; pensi a tutti gli eventi speciali della prossima settimana o 2, e si dia il tempo di comprare alimenti che rendono più facile la sua dieta ... un sacco di verdure crude e altri cibi a basso contenuto calorico; guardi il calendario, quando si può iniziare?" 2) Graduale cambiamento: Il percorso per la perdita di peso va fatto un passo alla volta, e anche piccoli cambiamenti nella sua dieta possono fare una grande differenza nel corso del tempo, ad esempio, sostituendo nella dieta le bibite o utilizzando l'acqua per la preparazione di bevande analcoliche, l'uso di latte e dolcificante nel caffè o tè al posto della panna e zucchero.	1) Nel corso della prossima settimana, e ogni volta che mangia, si ponga la domanda: "Sto facendo scelte alimentari che sono sane?" 2) Graduale cambiamento: Piccoli cambiamenti nel tempo possono fare una grande differenza nella qualità della dieta, ad esempio, sostituendo pane integrale, come grano intero, segale, per il pane bianco; mangiare riso o pasta integrale al posto del riso bianco o pasta; o spuntini a base di carote, gambi di sedano, ravanelli, o pomodorini al posto di altre cose.	1) Impostare una data di inizio: "È importante per aumentare l'attività fisica. Che tipo di esercizio è meglio per lei - quando si può iniziare?" (Se interessato ad attività di potenziamento, prendere in considerazione di avvalersi di professionisti qualificati per un supporto adeguato e corretta scelta degli esercizi). 2) Graduale cambiamento: Inizi lentamente e poi incrementi, ad esempio, iniziare con 10 min di camminata o altro esercizio tutti i giorni, quindi aggiunga 5 min al giorno la settimana successiva, e così via.

(continua)

Tabella 21. (segue)

Step ^a	Controllo del peso	Qualità della dieta	Attività fisica
Aiutare (ASSIST)	3) Esempi di controllo ambientale: Astenersi dal portare cibi allettanti a casa o sul posto di lavoro, conservare tutti gli alimenti nella dispensa o frigorifero (liberare la casa o l'ufficio di piatti di caramelle), e mangiare fuori al massimo una volta alla settimana. 4) Esempi di controllo situazionali: Preparare il cibo ai fornelli (no piatti serviti al tavolo); e mettere giù la forchetta o cucchiaino tra un boccone e l'altro per apprezzare i sapori. 5) L'auto-monitoraggio: a) pesarsi una volta al giorno e segnarlo sul calendario; b) prima di mangiare qualsiasi cosa, scriverlo su carta.	3) Esempi di controllo ambientale: Leggere le etichette e acquistare frutta fresca e secca per dessert, invece di biscotti e torte. 4) Esempi di controllo situazionali: Ordini verdure o insalata invece di patate quando mangia fuori; porti cibi sani per gite e feste al posto di patatine e prodotti da forno; e includa sempre verdura, frutta, noci, cereali integrali durante un pasto o uno spuntino. 5) L'auto-monitoraggio: Segni il numero di porzioni di frutta e verdura che mangia ogni giorno; lo scriva sul calendario.	3) Esempi di controllo ambientale: Prenda le scale anziché l'ascensore; parcheggi in posti più distanti e cammini; cammini o vada in bicicletta per raggiungere luoghi che hanno meno di 2 km di distanza. 4) Esempi di controllo situazionali: Cerchi di alzarsi durante gli spazi pubblicitari televisivi e si muova; cerchi un compagno che venga a passeggiare con lei (sostegno sociale). 5) L'auto-monitoraggio: a) monitori il numero di minuti che si allena ogni giorno e lo segni sul calendario; b) indossi un contapassi e tenga nota del numero di passi che fa ogni giorno, registrandolo sul calendario, e gradualmente raggiunga l'obiettivo di 10 000 passi al giorno.
Organizzare (ARRANGE)	A seconda dei problemi emersi fare riferimento a: - medico delle cure primarie - dietista - fisiatra, - fisioterapista.		

BMI, indice di massa corporea.

Gli step in grassetto corsivo (Chiedere, Consigliare e Organizzare) sono i punti chiave per l'azione.

Modificata da Demark-Wahnefried et al.³¹⁴.

4. IL PAZIENTE ANZIANO

In Italia gli ultrasessantacinquenni sono già oltre il 20% e supereranno il 30% entro i prossimi 2 decenni. Il segmento dei grandi anziani crescerà in modo ancor più marcato, con gli ultraottantenni destinati a raddoppiare. Con l'avanzare dell'età, le malattie CV e le neoplasie si fanno più frequenti e rappresentano la principale causa di morbidità e mortalità. L'incidenza del cancro è strettamente connessa con l'età: il rischio di sviluppare una neoplasia dopo i 65 anni è infatti circa 40 volte più alto rispetto a quello di quando si ha un'età compresa tra i 20 e i 44 anni, ed è circa 4 volte quello medio della fascia di età che va dai 45 ai 64 anni. Nella classe di età adulta (50-69 anni) sono diagnosticati quasi il 40% del totale dei tumori, ma è tra gli anziani con età >70 anni che viene diagnosticato il maggior numero di neoplasie (pari al 50% circa del totale). In oncologia, l'età non è più un pregiudizio ai trattamenti chirurgici o farmacologici^{315,316} ma pone una serie di questioni spesso assenti in un individuo più giovane: l'anziano presenta un rischio più elevato per la chirurgia e la chemioterapia, è già affetto da altre patologie croniche, assume farmaci che possono interagire con le cure anticancro, talvolta non è in grado di intendere pienamente o non è autosufficiente. Inoltre, la chemioterapia e le terapie biologiche, possono provocare problemi CV in una percentuale anche più alta dell'eventuale recidiva di cancro.

4.1 Caratteristiche peculiari dell'anziano

La caratteristica peculiare del paziente anziano è sintetizzata in due termini: eterogeneità fenotipica e complessità. In queste due dimensioni convergono gli effetti dell'invecchiamento, della multimorbidità, della disabilità e fragilità, dello stile di vita e di fattori socio-ambientali e spiegano le profonde differenze biologiche esistenti fra individui anagraficamente coetanei. Nonostante ciò, i trial continuano ad arruolare prevalentemente soggetti adulti e di conseguenza non esistono linee guida specifiche per l'anziano e le indicazioni disponibili si limitano a sintetici paragrafi di quelle generali o a consenso di esperti.

Negli ultimi anni la fragilità è divenuta un tema emergente in Medicina. Si tratta di un'entità multidimensionale ancora non perfettamente delineata che rappresenta la perdita di riserva funzionale in diversi organi e sistemi. Il soggetto fragile, in sintesi, presenta una ridotta risposta agli agenti stressogeni e ha quindi un più alto rischio di prognosi avversa e di sviluppo di disabilità.

Nell'accezione generale la fragilità può essere definita in base a diversi criteri. La definizione funzionale ("frailty phenotype"), proposta da Linda Fried nel Cardiovascular Health Study, definisce la fragilità come risultato della "progressiva inefficienza dei meccanismi di mantenimento dell'omeostasi biologica e si manifesta con la riduzione della performance fisico-funzionale"³¹⁷. A questa si affianca una definizione

più ampia, "clinica" ("frailty index"), proposta dal canadese Rockwood, basata oltre che sui criteri funzionali, anche come "accumulo di deficit", in base alla presenza di comorbidità, disabilità, deficit cognitivo e isolamento sociale³¹⁸. In generale si ritiene che la definizione clinica sia più utile per una stratificazione prognostica mentre quella funzionale lo sia per l'identificazione precoce ed eventualmente per il trattamento. In ambito oncologico Balducci ed Extermann³¹⁹ hanno proposto una definizione di fragilità, finalizzata alla costruzione di un algoritmo decisionale, che prevede la presenza di dipendenza in almeno una funzione basale della vita quotidiana, di 3 o più comorbidità, la presenza di una sindrome geriatrica (delirium, demenza, depressione, osteoporosi, incontinenza, cadute, abusi) e un'età >85 anni.

Tutti gli autori sono d'accordo nella definizione concettuale: il paziente anziano fragile è colui che utilizza tutte le riserve funzionali per la sopravvivenza di base e non possiede riserve supplementari per fronteggiare eventuali situazioni di stress, anche se minimo. I termini di disabilità e comorbidità non coincidono con la definizione di fragilità ma sono dei fattori che la predispongono. L'implicazione pratica è che i nostri sforzi devono tendere non solo a identificare i pazienti fragili, ma soprattutto quelli pre-fragili, in cui è auspicabile che un intervento mirato possa prevenire o rallentare il declino funzionale. Fragilità e disabilità condizionano l'approccio clinico, in modo particolare quando si tratta di scegliere le modalità di follow-up o di porre indicazione a terapie aggressive.

La disabilità rappresenta invece la non autosufficienza nello svolgimento delle attività della vita quotidiana, con conseguente necessità di assistenza. La disabilità si misura come difficoltà o dipendenza nel svolgere le attività di base (scala ADL di Katz³²⁰) o strumentali (scala IADL di Lawton e Brody³²¹) della vita quotidiana.

Il termine multimorbidità indica la concomitanza di due o più malattie acute e croniche in un soggetto, senza riferimento a una specifica malattia indice. La multimorbidità aumenta con l'età, tanto che al di sopra dei 75 anni più della metà delle persone riferiscono almeno tre patologie croniche coesistenti, ed è maggiore nelle donne. Sul piano clinico, comorbidità e multimorbidità interferiscono sia con l'approccio diagnostico sia con quello terapeutico. Nella pratica clinica i due strumenti più diffusi per la valutazione sono il Charlson comorbidity index e la CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics)³²¹⁻³²⁴.

Altri aspetti chiave della cura del paziente anziano comprendono la valutazione dello stato nutrizionale, la prescrizione di esercizio fisico e di un sano stile di vita e la disponibilità di caregiver efficaci. Infine, in campo oncologico gli anziani rappresentano una popolazione con un elevato profilo di rischio di reazioni avverse a farmaci e assumono spesso una politerapia. L'invecchiamento è associato ad un progressivo calo della riserva funzionale dei vari organi, influenzando la farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci antineoplastici e riducendo la tolleranza dei tessuti normali alle complicanze del trattamento^{319,325,326}.

4.2. La valutazione multidimensionale geriatrica

L'impatto epidemiologico delle neoplasie nell'anziano richiede l'elaborazione di percorsi assistenziali integrati. Uno strumento fondamentale per una valutazione complessa dell'anziano è la valutazione geriatrica multidimensionale (VGM) o "comprehensive geriatric assessment".

La VGM è stata sviluppata per pianificare l'assistenza socio-sanitaria, integrando informazioni su aspetti quali disabilità, comorbidità, stato cognitivo, stato psicologico, ruolo sociale, condizioni economiche e dell'ambiente di riferimento, che possono condizionare lo stato di salute di un soggetto anziano. Esistono ampie evidenze in letteratura a sostegno dell'impiego della VGM, allo scopo di prevenire il peggioramento della disabilità e il rischio di morte per programmare il piano di assistenza nei confronti di anziani che vivono in comunità al momento della dimissione dall'ospedale.

Le evidenze a sostegno dell'uso della VGM in oncologia, allo scopo di ottenere una stima dell'attesa di vita e determinare il rischio di disabilità correlata al tumore e di tossicità ed effetti collaterali da trattamento aggressivo nei pazienti anziani, non sono forti. In particolare nel paziente oncologico anziano non esistono studi che testino l'ipotesi che la VGM possa guidare le scelte cliniche in maniera più efficace rispetto agli interventi tradizionali.

A sostegno dell'impiego della VGM in oncologia troviamo solo studi osservazionali dai quali emerge che i pazienti anziani riferiti agli oncologi presentano migliori condizioni generali e minori comorbidità rispetto alla popolazione generale di pari età. Allo stato attuale, nonostante la chiara utilità dell'utilizzo della VGM in oncologia non sono disponibili studi randomizzati controllati.

È fondamentale in questo senso arrivare a definire una prassi in oncologia che preveda l'utilizzo sistematico di un unico strumento di VGM da parte di personale specificatamente addestrato, questo al fine di individuare in maniera sistematica e riproducibile le esigenze assistenziali e socio-assistenziali di tutti i pazienti ma anche di instaurare rapporti di collaborazione con le articolazioni sanitarie del territorio. I risultati della VGM consentono, infatti, di identificare i bisogni assistenziali ed eventuali necessità riabilitative, con le quali costruire un percorso di cura che garantisca al paziente una reale e concreta continuità assistenziale³²⁷⁻³³¹.

Gli strumenti comunemente impiegati per la VGM sono molteplici, non standardizzati e richiedono tempo e personale specializzato³³²⁻³³⁶. Non esistendo in letteratura una definizione su quale sia il migliore protocollo valutativo per la VGM, né quali cut-off delle diverse aree esplorate consentano di identificare i pazienti da escludere dal trattamento, in questo documento si raccomanda quanto riportato dalle linee guida nazionali dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)³³⁵ e internazionali dell'International Society of Geriatric Oncology (SIOG)^{329,336}. Viene raccomandato lo screening per fragilità, mediante l'uso di VGM, nei pazienti di età ≥70 anni candidati a trattamenti aggressivi. La VGM deve includere strumenti di base validati, quali ADL e IADL, test di performance fisica come walking speed, handgrip e Short Physical Performance Battery, la valutazione dello stato nutrizionale mediante BMI e Mini Nutritional Assessment (quest'ultimo solo per i pazienti con BMI ≤22 kg/m²), dal Mini Mental State Examination e dalla Geriatric Depression Scale³²¹⁻³²⁴. La valutazione va completata dall'identificazione di sindromi geriatriche, valutazione della rete dei supporti formali e informali³²⁷, dal grado di consapevolezza della malattia oncologica, oltre all'anamnesi, la stadiazione e la valutazione dei fattori prognostici oncologici^{319,328,329} (Tabella 22).

In sintesi, la VGM può essere utile nella pratica cardioncologica per i seguenti motivi³³⁰⁻³³⁵:

Tabella 22. Domini esplorati con la valutazione geriatrica multidimensionale.

Parametri	Elementi di valutazione
Stato funzionale	Performance status ADL IADL
Comorbidità	Numero di gravità
Condizioni socio-economiche	Condizioni di vita Presenza e adeguatezza del caregiver
Stato mentale	MMSE secondo Folstein ³²²
Condizioni emotive	Scala di depressione geriatrica
Polifarmacoterapia	Numero di farmaci Appropriatezza Rischio di interazione farmacologica
Stato nutrizionale	Valutazione mininutrizionale BMI
Sindromi geriatriche	Demenza, delirio, depressione, osteoporosi, incontinenza

ADL, attività di base della vita quotidiana; BMI, indice di massa corporea; IADL, attività strumentali della vita quotidiana; MMSE, Mini Mental State Examination.

- rilevazione di deficit non identificati nella storia di routine o all'esame obiettivo;
- capacità di valutare il rischio operatorio nel caso di intervento chirurgico;
- capacità di prevedere una grave tossicità correlata al trattamento;
- capacità di prevedere la sopravvivenza globale in una varietà di tumori e schemi di trattamento;
- capacità di influenzare la scelta di trattamento.

La VGM è quindi uno strumento che consente di delineare i diversi profili del paziente geriatrico:

- *paziente "robusto" (fit)*: non presenta disabilità o comorbidità e quindi candidato a un trattamento standard;
- *paziente "vulnerabile"*: il concetto di vulnerabilità comprende una gamma di condizioni che precedono la fragilità, la presenza di diverse comorbidità e/o una disabilità e/o una sindrome geriatrica e richiede trattamenti adeguati alle condizioni cliniche generali, con lo scopo di migliorare la qualità di vita;
- *paziente fragile*: non rientra nelle prime due categorie e può giovare di un trattamento personalizzato che ha come scopo sia di migliorare la sopravvivenza che la qualità di vita.

Dato che una VGM completa può essere dispendiosa in termini di tempo e di risorse, sono stati proposti test di screening rapido per identificare i pazienti anziani da sottoporre a una valutazione più approfondita^{333,335,336}: i due strumenti più diffusi sono il G8³³⁷ e il Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) (v. Appendice 5).

Quindi, in presenza di un paziente anziano soprattutto se con cardiopatia strutturale o ad alto rischio CV, candidato a intervento chirurgico (v. Sezione 5) o a chemioterapia, la VGM (eventualmente preceduta da test di screening geriatrico) agevola il processo decisionale e le scelte del trattamento consentendo di giudicare obiettivamente le preferenze del paziente e in tal modo di attuare il più appropriato programma di cura (Tabella 23, Figura 12)³³⁵.

4.3 Il percorso terapeutico nell'anziano

Negli ultimi decenni, i progressi in ambito diagnostico e terapeutico (chirurgico e/o farmacologico) hanno consentito di modificare la prognosi dei tumori con miglioramento dell'aspettativa di vita. Tuttavia, l'aumento della sopravvivenza dei pazienti oncologici ha portato a un aumentato rischio che si manifestino, sia a breve sia a lungo termine, danni iatrogeni a carico di vari organi e apparati. Questo è particolarmente vero negli anziani in cui le complicanze CV rappresentano un rischio concreto. Dopo avere valutato l'aspettativa di vita attiva, la capacità decisionale e le possibilità di trattamento

Tabella 23. Valutazione geriatrica multidimensionale e strategie di trattamento utili in ambito cardioncologico.

Stadio	Descrizione	Trattamento
Robusto (fit)	Non limitazioni nelle normali attività. Non significative comorbidità.	Terapia standard con adeguata terapia di supporto.
Vulnerabile	Punteggio ≥ 3 al VES-13 Dipendente in 1 o più IADL. Comorbidità di grado moderato.	Terapia come primo stadio dopo riabilitazione. Altrimenti, precauzionalmente iniziare con terapia a dosaggio ridotto. Adeguate caregiver.
Fragile	Definito da una o più caratteristiche seguenti: - ADL-dipendente - una o più sindromi geriatriche. Altra definizione - almeno tre delle seguenti: - perdita di peso corporeo involontaria $>10\%$ nell'ultimo anno - astenia - movimenti lenti - difficoltà a iniziare i movimenti.	Condizione irreversibile. La sola finalità del trattamento è il controllo dei sintomi e mantenere un adeguato stato funzionale. Terapia palliativa che può comprendere l'uso di una chemioterapia a basso dosaggio con terapia di supporto.
Breve aspettativa di vita	Aspettativa di vita di 3 mesi. Assenza di riserve funzionali.	Solo terapia palliativa.

ADL, attività di base della vita quotidiana; IADL, attività strumentali della vita quotidiana; VES-13, Vulnerable Elders Survey-13. Da Linee guida AIOM³³⁵.

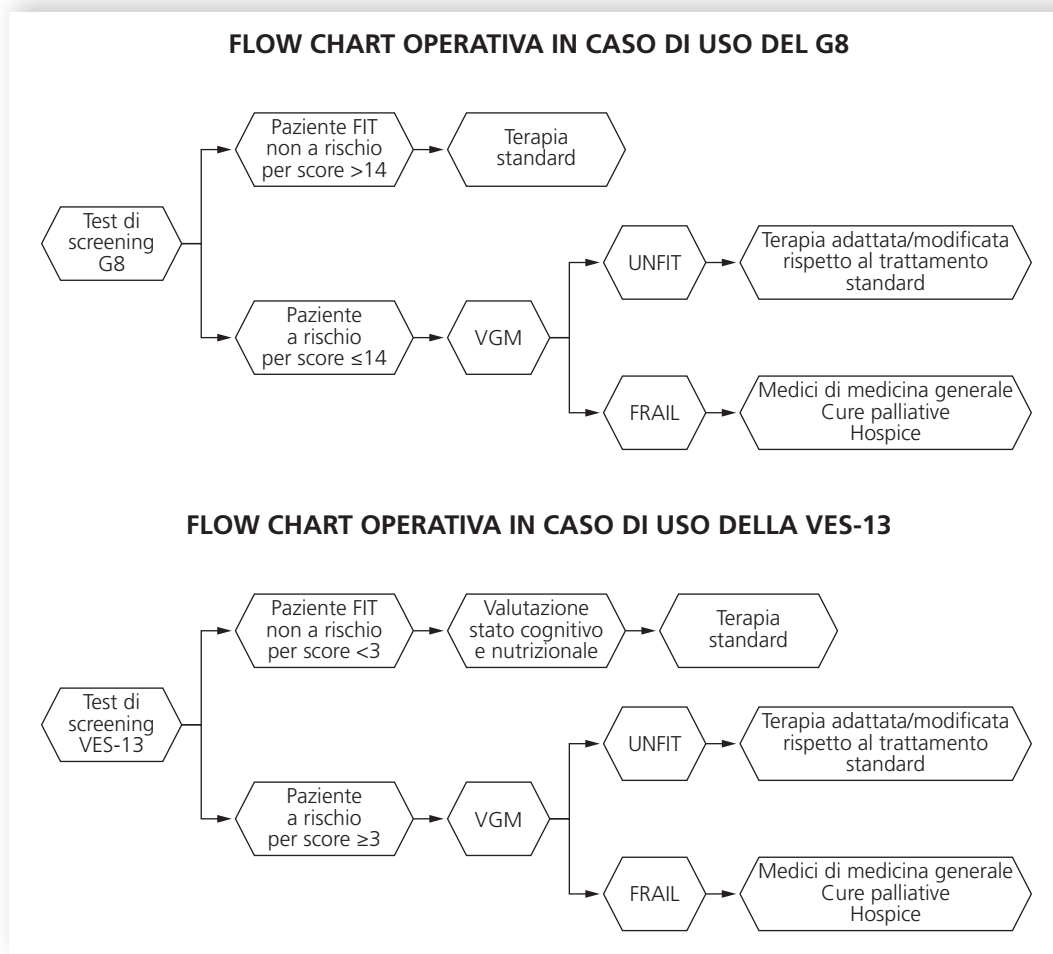


Figura 12. Flowchart operativa di trattamento con l'uso dei metodi di screening per la fragilità. VES-13, Vulnerable Elders Survey-13; VGM, valutazione geriatrica multidimensionale. Modificata da Linee guida AIOM³³⁵.

rispetto alle aspettative del paziente, si procede alla stratificazione del rischio legato alle terapie disponibili, siano esse chirurgiche e/o farmacologiche. La stima del rischio scaturisce dalla valutazione di tre domini principali: le patologie associate, le sindromi geriatriche e i fattori socio-ambientali. La decisione se trattare o meno il paziente o avviarlo a terapia sintomatica e a un programma di cure palliative dipende quindi dalla reversibilità o meno di questi fattori di rischio dopo opportuni trattamenti^{338,339}, e in tale contesto la presenza di una cardiopatia strutturale o di fattori di rischio CV rappresentano elementi fondamentali per la scelta del trattamento sia chirurgico (v. Sezione 5) sia farmacologico. In età geriatrica, il rischio di cardiotossicità è più elevato per la coesistenza degli effetti dell'invecchiamento e le concomitanti patologie CV. La possibilità di insorgenza di cardiotossicità rende necessario, ancor più che nel soggetto più giovane, un'accurata valutazione preliminare del paziente anziano, clinica, laboratoristica e strumentale, e l'utilizzo di schemi farmacologici alternativi e modalità di monitoraggio strumentale intensivo al fine di identificare precocemente la cardiotossicità^{107,110,112,113,340,341}.

4.4 Conclusioni

In conclusione, l'età non è una controindicazione alla chemioterapia. I principali fattori limitanti sono rappresentati da:

a) le cattive condizioni di salute e la compromissione dello stato funzionale; b) la presenza di comorbidità; c) la maggiore suscettibilità alla tossicità. Negli anziani robusti con buono status funzionale a parità di trattamento si ottiene uguale beneficio clinico, ma la possibile insorgenza di tossicità cardiaca rendono necessari una valutazione preliminare accurata del paziente, un monitoraggio intensivo clinico, laboratoristico ed ecocardiografico e l'attuazione tempestiva dei trattamenti appropriati.

L'assistenza e la cura adeguata della persona anziana colpita da cancro costituiscono una priorità in campo oncologico. Gli effetti congiunti dell'invecchiamento della popolazione e dell'aumento delle diagnosi di tumori nell'anziano impongono una maggiore riflessione sui mezzi da impiegare e un coordinamento tra le discipline, Oncologia, Cardiologia e Geriatria, che sono coinvolte. A tale scopo è necessario un approccio trasversale interdisciplinare, ovviamente con un coinvolgimento del medico di medicina generale. Tale approccio è ancora poco sviluppato e questo determina carenze e disuguaglianze nell'accesso dell'anziano alle cure oncologiche rispetto al paziente più giovane. È necessario garantire una presa in carico globale del paziente anziano con cancro dall'inizio del percorso diagnostico e terapeutico, attraverso un approccio multidisciplinare e multidimensionale sostenuto

da un'organizzazione che garantisca il coordinamento dell'assistenza e delle cure oncologiche e geriatriche sia ospedaliere sia territoriali.

5. VALUTAZIONE DEL RISCHIO PREOPERATORIO

Nonostante la cura delle neoplasie sia sempre più complessa e articolata in programmi multidisciplinari, l'intervento chirurgico continua a essere il cardine della terapia nella maggior parte dei tumori. Il ruolo attuale della chirurgia si estende oltre il tradizionale intervento curativo dei tumori solidi, essendo utilizzata frequentemente anche a fini diagnostici o palliativi, per supporto ad altre procedure (es. impianto di dispositivi per la brachiterapia) o per motivi non strettamente legati alla neoplasia ma a essa correlati.

Non esistono attualmente linee guida specificamente indirizzate alla valutazione del rischio operatorio del paziente oncologico, ciononostante la valutazione preoperatoria del candidato a intervento di chirurgia oncologica può essere complessa: è in aumento la popolazione dei pazienti anziani che presentano spesso comorbidità associate al tumore; l'attuale approccio terapeutico tende a inserire spesso l'intervento chirurgico in un complesso programma di cura (es. chemioterapia o radioterapia) che può condizionare il decorso perioperatorio; infine, pur non rientrando di solito nell'ambito della chirurgia d'emergenza/urgenza, nel caso delle neoplasie non è facile dilazionare i tempi dell'intervento chirurgico per consentire un'approfondita valutazione e/o un'ottimizzazione della terapia cardiologica.

5.1 Obiettivi della valutazione preoperatoria

La valutazione preoperatoria ha lo scopo di accompagnare con ragionevole sicurezza il paziente all'intervento chirurgico mediante un'appropriata valutazione del rischio di mortalità e morbidità perioperatorie (entro 30 giorni dall'intervento).

Nel caso della chirurgia oncologica la stima del rapporto rischio/beneficio è contrassegnata da alcuni aspetti peculiari.

5.1.1 Rischio legato al paziente

Il rischio di complicanze perioperatorie dipende in buona parte dalle condizioni generali del paziente e dalla presenza di comorbidità. Nel caso della chirurgia oncologica la necessità di una valutazione individualizzata del rischio è particolarmente stringente nei pazienti anziani. I due terzi dei tumori solidi, infatti, interessano pazienti con età >65 anni³⁴² e la percentuale probabilmente crescerà nei prossimi 20 anni a causa dell'invecchiamento della "baby boom generation". La popolazione degli anziani è molto vasta ed eterogenea, il giudizio espresso sul semplice criterio "cronologico" pertanto può non essere affidabile in quanto l'età da sola aumenta solo lievemente il rischio operatorio. È necessario valutare il paziente in relazione alla sua capacità funzionale e alle comorbidità presenti, in particolare allo stato della funzione polmonare, cardiaca e renale. L'incidenza delle neoplasie, al pari di quella delle malattie CV, aumenta con l'età e l'associazione tra malattie neoplastiche e malattie CV è frequente e probabilmente non casuale nello stesso paziente. Fattori di rischio quali l'obesità, la sindrome metabolica, il diabete e uno stile di vita non salutare (dieta ricca di grassi, sedentarietà, sovrappeso, fumo, abuso di alcool)^{2,20-22} predispongono infatti sia alle cardiopatie sia a determinati tipi di cancro (colon, fegato, pancreas, mammella, endometrio). È nota infine l'azione favorente del fumo sia

nei confronti dell'aterosclerosi sia nell'insorgenza di alcuni tumori (laringe, faringe, polmone, esofago, rene, vescica, ecc.). La valutazione preoperatoria pertanto può rappresentare un momento importante per la valutazione del rischio CV, e non infrequentemente è l'occasione per diagnosticare o stratificare prognosticamente una cardiopatia organica subclinica. In questa prospettiva la storia clinica del paziente e una stima accurata del profilo di rischio CV sono gli elementi fondamentali nella valutazione iniziale perché consentono di definire il più appropriato programma di approfondimento clinico e l'impostazione della terapia finalizzati alla valutazione del rischio legato all'atto operatorio e ad eventuali programmi di chemio- o radioterapia successivi.

Un aspetto peculiare da non trascurare nei pazienti candidati a intervento chirurgico oncologico è la "storia oncologica" del paziente: negli ultimi anni stiamo assistendo a un aumento esponenziale del numero di soggetti che sopravvivono a un primo tumore e che, a distanza di molti anni, si ammalano di una seconda neoplasia. Alcune categorie di pazienti lungo-sopravviventi, come i soggetti trattati per linfoma di Hodgkin o le donne curate con radio/chemioterapia per tumore al seno, sono a tutti gli effetti da considerare pazienti ad alto rischio CV.

Sebbene la diffusione dei programmi di screening e il perfezionamento delle tecniche diagnostiche hanno di fatto determinato un sostanziale miglioramento nella diagnosi precoce consentendo di arrivare all'intervento in un buono stato di salute generale, non bisogna dimenticare che il cancro rappresenta una condizione in cui spesso l'equilibrio omeostatico del paziente è alterato e tale cambiamento può essere ulteriormente compromesso dalla chemio/radioterapia o ormonoterapia effettuate prima dell'intervento a scopo neoadiuvante o nell'immediato postoperatorio. Sintomi quali l'astenia, la dispnea e la facile affaticabilità così come lo scadimento delle condizioni generali non sono infrequenti nei pazienti oncologici e può essere difficile interpretare correttamente all'anamnesi il livello di capacità funzionale del paziente. La valutazione obiettiva della funzione cardiaca, di solito mediante ecocardiogramma, può essere necessaria per un corretto inquadramento dei sintomi e la classificazione fisiopatologica del paziente con cardiopatia nota o nei candidati a chemioterapia con farmaci cardiotossici (es. antracicline). Lo stesso vale per la valutazione della capacità funzionale: l'ECG da sforzo può aiutare nella stima della capacità funzionale e nella diagnosi/quantificazione dell'ischemia miocardica nei pazienti ad alto rischio CV e in quelli candidati a chemioterapia con particolari farmaci (5-FU, capecitabina, taxani, inibitori della tirosin-chinasi). Nei pazienti inabili allo sforzo, per ricercare/escludere l'ischemia inducibile è raccomandabile il ricorso a stress provocativi con elevato potere predittivo negativo, come all'eco-stress farmacologico, che ha il vantaggio di determinare la valutazione della funzione ventricolare e il grado di ischemia inducibile non esponendo il paziente a radiazioni o alla somministrazione di mezzo di contrasto e pertanto facilmente ripetibile nel follow-up. Nel caso sia necessario il ricorso alla coronarografia è fondamentale ponderare attentamente se rivascolarizzare o meno eventuali stenosi coronariche e con quale procedura (solo pallone vs. impianto di stent) poiché la conseguente terapia antiaggregante può interferire non solo con il rischio emorragico legato all'intervento ma anche con il successivo trattamento chemioterapico e i possibili effetti mielo-depressivi a esso correlati.

5.1.2 Rischio legato all'intervento

L'intervento chirurgico è un evento stressante e determina tachicardia e ipertensione. Tale risposta, innescata dalla lesione tissutale e mediata dall'attivazione neuroormonale, è amplificata dalla fluttuazione dei liquidi (perdite ematiche e reintegro dei fluidi) associata all'intervento. Un altro aspetto da tenere in debita considerazione, perché particolarmente rilevante nei pazienti oncologici, è quello relativo allo stato di ipercoagulazione secondario all'intervento (v. Sezione 3.5). L'intensità di tali modificazioni è proporzionale all'estensione e alla durata dell'intervento. L'insieme di tutti questi fattori, soprattutto nei pazienti ad alto rischio CV, possono scatenare ischemia/infarto miocardico o scompenso cardiaco nel postoperatorio. Per quel che concerne il rischio di eventi coronarici e la morte cardiaca a 30 giorni dall'intervento, la chirurgia oncologica, in accordo con le recenti linee guida ESC per la valutazione del rischio perioperatorio³⁴³, rientra in differenti categorie di rischio chirurgico: basso per la mammella, medio per interventi di chirurgia sul collo-testa e urologici-ginecologici, alto per gli interventi sul torace e addome (Tabella 24). Sempre in accordo con le linee guida ESC può essere utile una valutazione cardiologica preoperatoria per una conferma della stabilità della cardiopatia e l'ottimizzazione della terapia. In caso di interventi chirurgici ad alto rischio nei pazienti con cardiopatia strutturale o ad alto rischio CV è opportuno il coinvolgimento del cardiologo nel team multidisciplinare (Tabella 25). Questo vale soprattutto nel paziente anziano in cui, secondo le recenti raccomandazioni dell'American College of Surgeons, la valutazione cardiologica rappresenta un requisito fondamentale caratterizzante la buona qualità nella gestione preoperatoria dei pazienti³⁴⁴. È importante quindi in sede di valutazione preoperatoria avere informazioni sul tipo di intervento a cui è candidato il paziente in esame perché può essere necessaria un'attenta valutazione delle condizioni del paziente (es. test cardiopolmonare nel caso di pneumectomia) e un'attenta pianificazione della procedura chirurgica (es. trattamento dell'anemia, stretto controllo dell'ipertensione, ottimizzazione della terapia antianginosa, ecc.).

5.1.3 Rischio legato alla chemioterapia e radioterapia

L'aspetto peculiare che caratterizza la valutazione preoperatoria del paziente neoplastico è l'esposizione ai trattamenti on-

Tabella 25. Raccomandazioni per la valutazione del rischio cardiaco preoperatorio secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia.

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Pazienti selezionati con cardiopatia strutturale, candidati a intervento di chirurgia non cardiaca a basso o medio rischio possono essere inviati a consulto cardiologico per la valutazione della cardiopatia e l'ottimizzazione della terapia.	Iib	C
Nei pazienti con cardiopatia nota o ad alto rischio cardiovascolare candidati a intervento di chirurgia non cardiaca ad alto rischio deve essere presa in considerazione la valutazione preoperatoria in team multidisciplinare.	Ila	C

^aclasse di raccomandazione.

^blivello di evidenza.

Modificata da Kristensen et al.³⁴³.

cologici con radio/chemioterapia. Di fondamentale importanza è la conoscenza dei farmaci antineoplastici (chemioterapici o farmaci a bersaglio molecolare) che sono stati somministrati in precedenza, e valutare l'incremento del rischio di sviluppare eventi CV nel periodo peri- e postoperatorio. La patologia forse meglio studiata finora, per quel che riguarda la valutazione cardiologica dopo un trattamento chemioterapico standard a scopo neoadiuvante (vale a dire eseguito prima dell'intervento chirurgico allo scopo di ridurre l'invasività e l'estensione), è quella mammaria. In una serie di pazienti consecutive³⁴⁵, la chemioterapia con basse dosi di antracicline (adriamicina <250 mg/m²) non ha determinato significative modificazioni nella funzione ventricolare, pertanto in tale contesto può anche non essere necessaria una valutazione cardiologica preoperatoria di routine considerato il basso rischio chirurgico degli interventi sulla mammella. Una valutazione cardiologica in questa tipologia di pazienti, prima della chirurgia mammaria e dopo un trattamento neoadiuvante, dovrebbe essere eseguita solamente nelle donne con rischio individuale molto elevato o qualora si preveda l'utilizzo di farmaci, come ad esempio alcuni anestetici alogenati, che interferiscono sulla ripolarizzazione prolungando il QT^{233,237}.

Tabella 24. Stima del rischio operatorio in base al tipo di chirurgia o intervento^a.

Basso rischio <1%	Rischio intermedio 1-5%	Alto rischio >5%
- Cute - Mammella - Odontoiatria - Tiroide - Occhio - Ricostruttiva - Carotide (asintomatici): stenting o endoarteriectomia - Ginecologici (minori) - Ortopedici: minore (meniscectomia) - Urologici (minori): prostatectomia transuretrale	- Intraperitoneale: ernia jatale, splenectomia, colecisti - Carotide (sintomatici): interna o esterna - Angioplastica arterie periferiche - Aneurisma aortico (endovascolare) - Testa o collo - Neurologici o ortopedici maggiori: protesi d'anca o colonna vertebrale - Urologici e ginecologici maggiori - Trapianto renale - Torace (non maggiore)	- Aorta o su altri vasi - Rivascolarizzazione arti inferiori a cielo aperto, amputazione o tromboembolectomia - Duodeno e pancreas - Resezione epatica o chirurgia sulle vie biliari - Esofagectomia - Riparazione perforazione intestinale - Resezioni surrenali - Cistectomia - Pneumectomia - Trapianto polmone o fegato

^astima approssimativa del rischio per morte cardiovascolare o infarto miocardico a 30 giorni dall'intervento chirurgico. Il rischio considera solo l'intervento e non le eventuali comorbidità del paziente.

Modificata da Kristensen et al.³⁴³.

Un discorso a parte meritano i pazienti che ricevono un trattamento chemioterapico preoperatorio in associazione a farmaci anti-angiogenici. Già negli studi di fase I e II la tossicità principale dei farmaci inibitori della neoangiogenesi è stata la tossicità CV, con eventi tromboembolici arteriosi (angina, infarto/ischemia del miocardio, infarto/ischemia cerebrale, trombosi arteriosa), venosi (tromboflebite superficiale e profonda, embolia polmonare, trombosi retinica, occlusione venosa mesenterica) ed emorragici. Scappaticci et al.³⁴⁶ hanno valutato i dati di tossicità CV in oltre 1700 pazienti affetti da neoplasia intestinale, mammaria, polmonare, arruolati in 5 studi clinici randomizzati e trattati con chemioterapia in associazione o meno a bevacizumab, anticorpo anti-VEGF, attualmente indicato nel trattamento del tumore del colon-retto, polmone, mammella, rene, ovaio. In questa metanalisi è stato riportato un incremento statisticamente significativo del rischio di eventi tromboembolici arteriosi in pazienti trattati con bevacizumab e chemioterapia, rispetto ai pazienti non trattati con bevacizumab (incidenza assoluta: 3.5% nei pazienti trattati con bevacizumab vs 1.8% dei pazienti trattati con sola chemioterapia; hazard ratio 2.0, $p=0.031$), mentre non è stata osservata alcuna differenza significativa del rischio di eventi tromboembolici venosi. I pazienti con maggiore tendenza a sviluppare un evento sono stati quelli con anamnesi di precedenti eventi tromboembolici arteriosi ed età >65 anni. L'uso concomitante di aspirina e bevacizumab non sembra tradursi in un significativo incremento del rischio di sanguinamento. Il basso numero di pazienti trattati con aspirina incluso in questa metanalisi, tuttavia, non ha consentito di trarre conclusioni definitive sul suo ruolo nella prevenzione di eventi tromboembolici arteriosi nel contesto specifico dei pazienti oncologici trattati con bevacizumab, ma dal momento che il suo ruolo profilattico nei pazienti ad alto rischio di eventi tromboembolici arteriosi è suffragato da ampie evidenze in letteratura, una profilassi con aspirina può essere presa in considerazione in tutti quei pazienti con neoplasie metastatiche ad alto rischio di eventi tromboembolici arteriosi e che non abbiano controindicazioni all'uso.

Analoghe conclusioni riguardo al rischio tromboembolico in pazienti trattati con bevacizumab rispetto a quelli trattati con sola chemioterapia sono riportate in una recente metanalisi che ha valutato il rischio di eventi tromboembolici arteriosi in oltre 13 000 pazienti arruolati in 20 studi clinici randomizzati e controllati³⁴⁷. L'incidenza assoluta di eventi tromboembolici arteriosi nei pazienti trattati con bevacizumab è stata di 2.6%, con un rischio relativo di 1.46 (IC 95% 1.11-1.93, $p=0.007$). La maggiore incidenza è stata osservata tra i pazienti affetti da tumore renale e del colon-retto, mentre la minore incidenza si è verificata nei pazienti affetti da neoplasia del polmone e in quelli trattati con schemi di chemioterapia contenenti gemcitabina (chemioterapia usata nei tumori del polmone e in quelli del pancreas), probabilmente per la ridotta esposizione al trattamento correlata alla scarsa sopravvivenza libera da progressione di questi pazienti.

Studi che hanno valutato l'associazione di più farmaci inibitori dell'angiogenesi hanno mostrato un ulteriore incremento di tossicità CV, senza significativo impatto sugli outcome legati alla neoplasia³⁴⁸, per cui la somministrazione concomitante di più farmaci anti-angiogenici non è al momento contemplata nella pratica clinica.

È noto anche l'effetto pro-emorragico degli inibitori della neoangiogenesi. Eventi emorragici di grado 3-4 (gravi),

infatti, sono stati riportati nell'1.2-4.6% dei pazienti trattati con bevacizumab³⁴⁹. Inoltre, la terapia con anti-angiogenici può interferire con la normale cicatrizzazione delle ferite. L'aumento del rischio di sanguinamento e di deiscenza delle ferite chirurgiche può in linea teorica aumentare il rischio delle complicanze peri- e postoperatorie in pazienti trattati con anti-angiogenici. Tuttavia, una sospensione del bevacizumab 6-8 settimane prima di una chirurgia elettiva, anche maggiore, e la ripresa della terapia a partire da 28 giorni dopo la chirurgia non sembra aumentare significativamente il rischio delle complicanze chirurgiche³⁴⁹.

Tutto questo ovviamente deve essere preso in considerazione ed applicato alla pratica clinica quotidiana. Partendo dal dato di fatto che i tassi assoluti di incidenza di eventi avversi CV sono ragionevolmente bassi, non bisogna dimenticare in ogni modo alcune cose. La prima è che la maggior parte dei pazienti trattati nella pratica clinica quotidiana sono molto diversi dai pazienti arruolati negli studi clinici utilizzati nelle varie metanalisi. La maggior parte dei pazienti neoplastici che si trattano quotidianamente sono anziani, con molteplici comorbidità CV e in trattamento cardiologico cronico, soprattutto con antiaggreganti ed anticoagulanti; la maggior parte di questi pazienti riescono a beneficiare, in termini di sopravvivenza globale e qualità di vita, dell'utilizzo in varie sequenze di tutti gli approcci terapeutici disponibili: chirurgia, terapia antitumorale sistemica, radioterapia. Oltre alla più stretta possibile collaborazione tra l'anestesista, l'oncologo, il cardiologo e il chirurgo nella valutazione del rischio operatorio di un paziente, basandosi sulle condizioni generali ed anamnesi di ogni paziente e sui trattamenti che hanno preceduto o che seguiranno l'atto operatorio, è assolutamente indispensabile definire in maniera più completa e condivisa possibile l'obiettivo di ogni trattamento anti-tumorale e il suo rapporto con il rischio di eventi avversi.

5.2 Chirurgia oncologica nei pazienti già sottoposti a rivascolarizzazione percutanea

Trovare il giusto equilibrio tra il rischio trombotico, dato dall'interruzione della duplice terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) e il rischio emorragico, determinato dall'esecuzione di un intervento chirurgico in corso di terapia antiaggregante, è sicuramente difficile in ogni paziente, ma molto più impegnativo nel paziente oncologico. Il rischio trombotico nei pazienti con stent coronarico sottoposti a chirurgia deriva fondamentalmente dalla combinazione di due fattori principali: l'interruzione precoce di uno o entrambi i farmaci antiaggreganti per limitare il rischio emorragico e l'aumentato stato pro-trombotico e infiammatorio associato all'intervento chirurgico stesso. La condizione pro-trombotica associata alla presenza di per sé del cancro rende la situazione ancora più delicata per la fisiopatologia complessa e multifattoriale.

Le linee guida ESC raccomandano, quando possibile, di rimandare interventi chirurgici elettivi fino al completamento del periodo di DAPT previsto come ottimale per quel particolare tipo di stent e di eseguire la chirurgia senza sospendere l'aspirina³⁴³. Nel caso del paziente oncologico, tuttavia, l'intervento chirurgico è difficilmente differibile proprio per la natura aggressiva ed evolutiva della patologia, mentre è pienamente condivisibile la necessità di non sospendere l'aspirina; infatti il timore che l'aspirina possa favorire l'insorgenza di complicanze emorragiche ha spesso portato ad optare per la sospensione del trattamento nella fase perioperatoria.

In generale, le procedure chirurgiche dovrebbero essere rimandate di almeno 2 settimane dopo semplice angioplastica con pallone, di almeno 4 settimane, idealmente fino a 3 mesi, dopo impianto di stent metallico e per 3-12 mesi dopo impianto di stent medicato, a seconda della condizione clinica che ha portato all'impianto dello stent (rivascolarizzazione elettiva o sindrome coronarica acuta). Questa raccomandazione, che differisce da quella riportata dalle linee guida americane dove il periodo di DAPT raccomandato dopo impianto di stent medicato è ancora di 12 mesi (180 giorni in casi selezionati qualora il rischio di ritardare l'intervento sia superiore al rischio di trombosi dello stent), deriva da studi che hanno dimostrato come, in caso di impianto di stent medicati di nuova generazione, 3-6 mesi di DAPT siano comparabili, in termini di efficacia e sicurezza, a una DAPT prolungata. In ogni caso, interventi chirurgici elettivi dovrebbero essere rimandati di 12 mesi dopo una sindrome coronarica acuta, considerato che è questa la durata della DAPT consigliata in questo scenario clinico. Ovviamente tutte le considerazioni fatte relativamente alla chirurgia elettiva sono difficilmente applicabili alla chirurgia oncologica, per definizione indifferibile o differibile per brevi periodi. Resta ad esempio aperto il discorso della chirurgia nel paziente oncologico sottoposto ad impianto di stent coronarico per sindrome coronarica acuta. In questo caso applicare il consiglio di differire l'intervento oltre l'anno non è facilmente realizzabile.

Un altro aspetto molto importante è quello di evitare inutili procedure di rivascolarizzazione in pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia; la rivascolarizzazione profilattica di routine in questo ambito non ha mostrato alcun beneficio.

L'indicazione alla coronarografia e/o alla rivascolarizzazione nei pazienti candidati ad intervento chirurgico, deve seguire le attuali linee guida³⁴³. In ogni caso, se un paziente da sottoporre a rivascolarizzazione è anche candidato ad una chirurgia oncologica in tempi rapidi, è raccomandato l'utilizzo di impianto di stent metallico o di stent medicato di nuova generazione, per evitare importanti ritardi nella chirurgia. In alcuni casi selezionati anche l'angioplastica con pallone senza impianto di stent può essere considerata una soluzione ragionevole per anticipare l'intervento chirurgico.

La gestione della DAPT diviene particolarmente complessa quando l'intervento chirurgico non può essere rimandato oltre i periodi consigliati. In questi casi, è consigliabile, innanzitutto, che la chirurgia venga effettuata in centri con un laboratorio di emodinamica con reperibilità h24 e che l'aspirina venga continuata nel periodo perioperatorio, eccetto che in caso di interventi ad elevato rischio emorragico, quali interventi neurochirurgici, extra-oculari o chirurgie ricostruttive maggiori.

Per quanto riguarda la decisione di continuare o interrompere l'inibitore del recettore P2Y₁₂ deve invece essere basata sul giudizio clinico di ogni specifico caso, passando attraverso un'attenta valutazione legata al tipo di stent, ai fattori di rischio e al rischio emorragico correlato al paziente e all'intervento chirurgico stesso. La DAPT dovrebbe essere mantenuta se possibile durante l'intervento chirurgico, a meno che il rischio di sanguinamento associato alla continuazione dell'inibitore del recettore P2Y₁₂ non sia troppo alto.

Se necessario, il clopidogrel e il ticagrelor devono essere sospesi almeno 5 giorni prima dell'intervento chirurgico, mentre il prasugrel richiede 7 giorni di sospensione per permettere il ripristino della funzionalità piastrinica. Nei pazienti

ad alto rischio trombotico per i quali è richiesta la sospensione della terapia con inibitori del recettore P2Y₁₂ a causa di un inaccettabile rischio emorragico, si può praticare la terapia ponte ("bridge") con inibitori dei recettori piastrinici della glicoproteina IIb/IIIa con piccole molecole (tirofiban ed eptifibatide); tuttavia i dati a supporto del loro uso come "bridging" sono scarsi.

In ogni caso, la DAPT dovrebbe essere ripresa entro 48h dopo l'intervento chirurgico e l'inibitore del recettore P2Y₁₂ dovrebbe essere risomministrato con una dose di carico.

Pertanto, la gestione della DAPT nel periodo periprocedurale, nel caso di chirurgia oncologica, deve essere operata nell'ambito di una stretta collaborazione tra oncologo, cardiologo e anestesista, che devono decidere caso per caso basandosi su un'attenta stratificazione del rischio ischemico ed emorragico del paziente e dell'intervento chirurgico, aspetto sul quale le linee guida non forniscono alcuna raccomandazione specifica.

6. L'ORGANIZZAZIONE DELLE ATTIVITÀ AMBULATORIALI E IL PERCORSO CARDIONCOLOGICO

6.1 Considerazioni generali

Questo documento nasce dalla necessità di garantire ai pazienti affetti da cancro un approccio integrato, uniforme ed omogeneo in tutto il territorio nazionale. I principi fondamentali su cui poggia sono:

- il percorso diagnostico con livelli di intervento definiti per ciascuna fase della malattia,
- modalità di lavoro multidisciplinare e condivisa,
- l'approccio organizzativo assistenziale con criteri di gestione integrata.

È auspicabile che fin dall'inizio del percorso terapeutico, la presa in carico del paziente, preveda un approccio multidisciplinare sostenuto da un'organizzazione dipartimentale delle attività intraospedaliere che, da un lato garantiscano il miglior trattamento antitumorale in termini di diagnosi, tempi e coordinazione degli interventi medici e chirurgici della malattia, dall'altro il riconoscimento precoce di eventuali eventi avversi correlati alle terapie impostate e non ultimo dai bisogni psicologici e riabilitativi della persona ammalata³⁵⁰⁻³⁵².

L'organizzazione delle attività oncologiche deve prevedere momenti strutturati di confronto, indispensabili per realizzare un progetto assistenziale condiviso. A tal fine sarebbe opportuno individuare e valorizzare le risorse del territorio per facilitare l'accesso del paziente e l'attento monitoraggio delle cure intraprese.

Attualmente, il modello organizzativo in auge, in termini di progettazione/controllo dell'appropriatezza ed equa allocazione delle risorse è proprio quello delle reti cliniche, disegnate secondo il principio "Hub & Spoke".

Il modello gerarchico "Hub & Spoke" può essere efficace, in termini di miglioramento della salute, solo attraverso la costruzione di percorsi diagnostico-terapeutici integrati tra ospedale-ospedale e ospedale-territorio in cui competenze e attrezzature specialistiche, tipiche dei Centri Hub e dell'ambito ospedaliero in genere, si coniugano efficacemente con la visione globale del paziente e la continuità di cura garantita dalla periferia/territorio (Figura 13).

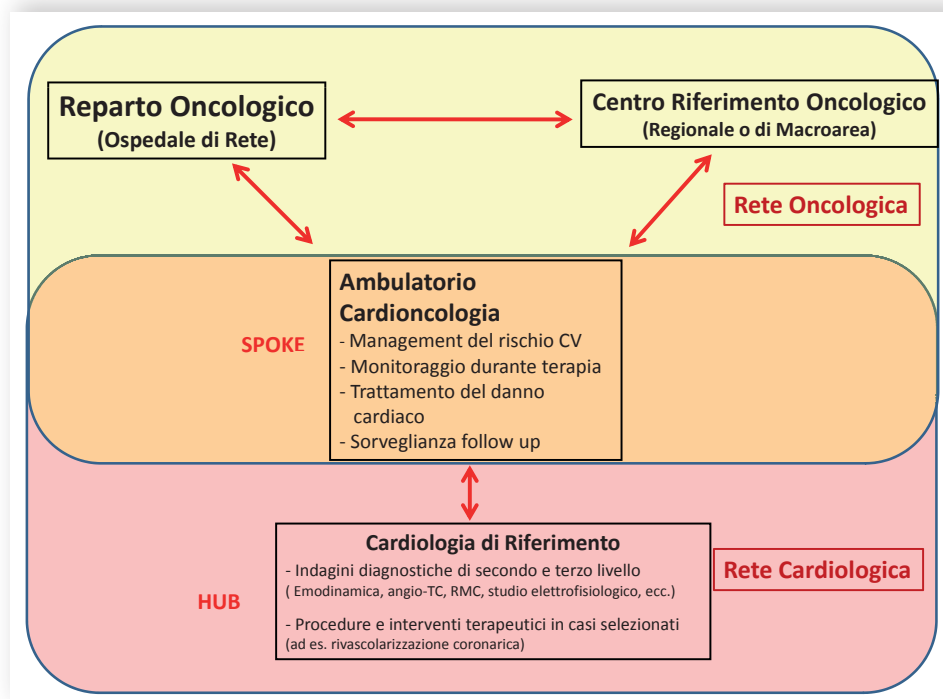


Figura 13. L'organizzazione in rete della Cardioncologia. L'ambulatorio cardioncologico ha la funzione di valutare il rischio cardiovascolare, monitorare e curare l'eventuale danno cardiaco e sorvegliare nel follow-up per eventuali effetti tardivi di cardiotoxicità. Esso ricorre, se necessario, alla Cardiologia di riferimento per esami e procedure superspecialistici e rappresenta il punto nodale di congiunzione tra le reti oncologica e cardiologica garantendo in tal modo la continuità e l'uniformità del percorso di cura. CV, cardiovascolare; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TC, tomografia computerizzata.

L'ambulatorio cardioncologico è spesso parte integrante dell'attività ospedaliera (sia negli ospedali di rete che nei centri oncologici) ma l'individuazione e la valorizzazione di alcune strutture esclusivamente ambulatoriali presenti sul territorio permetterebbe una migliore accessibilità di cura del paziente, un più efficace monitoraggio in termini di diagnosi precoce e di gradimento da parte dei pazienti e quindi in definitiva una migliore distribuzione delle risorse.

Il *Centro Hub* è il riferimento per i casi clinici complessi da un punto di vista cardiologico che richiedano l'esecuzione di particolari esami speciali (es. coronarografia, studio elettrofisiologico, angio-tomografia coronarica, RMC, ecc.) finalizzati ad una precisa definizione del rischio connesso al trattamento oncologico e alla sua eventuale cura (es. rivascolarizzazione coronarica). Organizza e sostiene l'attività multidisciplinare, coinvolgendo i diversi specialisti con ricorrenti riunioni di aggiornamento e discussione, promuovendo la periodica revisione dei percorsi diagnostico-terapeutici.

I requisiti del Centro Hub cardiologico comprendono:

- disponibilità per le visite e diagnostica (anche di secondo livello) per i pazienti oncologici,
- oncologo e cardiologo dedicati con conoscenze specifiche ed opportunità d'interazione con altri specialisti,
- day-hospital oncologico,
- disponibilità di posti letto,
- cardiologi presenti h24 in grado di risolvere emergenze/urgenze,
- un livello di conoscenza e di allenamento pratico legato ad un elevato numero di pazienti afferenti ed a una consolidata collaborazione fra oncologi e cardiologi,

- tecnologie di alto livello,
- discussione dei casi clinici,
- frequenti riunioni di aggiornamento,
- periodica revisione dei percorsi diagnostico-terapeutici,
- attività di ricerca.

Il *Centro Spoke*, identificabile nell'ambulatorio cardioncologico sia intra- che extraospedaliero, è la struttura afferente di primo livello il cui compito fondamentale è la valutazione del rischio CV iniziale, la sorveglianza/monitoraggio durante la cura della neoplasia e nel follow-up. Pur non disponendo del complesso apparato che caratterizza i centri di riferimento, ha tutte le caratteristiche di competenza e garantisce un adeguato percorso per il paziente oncologico.

I requisiti del Centro Spoke comprendono:

- accessibilità alle visite cardiologiche/attività di diagnostica flessibile in base alle esigenze di cura della neoplasia,
- disponibilità di un cardiologo con conoscenze specifiche,
- dotazione di strumentazione diagnostica di medio livello,
- discreto volume di pazienti trattati,
- contatti con il centro di riferimento per la condivisione di protocolli diagnostico-terapeutici con possibilità di inviare i casi più complessi o le urgenze,
- partecipazione a riunioni periodiche di aggiornamento.

Nella presa in cura del paziente neoplastico è spesso coinvolto un Centro Oncologico di Riferimento Regionale o di Macroarea per le competenze nella cura e nella gestione del tumore, le cui caratteristiche/requisiti sono:

- disponibilità di un cardiologo con conoscenze specifiche,

- capacità di gestione dei tumori rari,
- unità operative oncologiche con diverso indirizzo,
- presenza di day-hospital,
- disponibilità di posti letto,
- condivisione dei protocolli di sorveglianza,
- possibilità di intraprendere terapie ad alte dosi o protocolli sperimentali,
- programmazione di aggiornamento e discussione dei casi clinici.

Il medico di medicina generale o il pediatra, per il rapporto di fiducia che instaura con il paziente e per la conoscenza del suo stile di vita, è il primo operatore sanitario in grado di svolgere un'attività di counseling appropriato e continuo per la prevenzione, informando e formando il suo assistito. Il suo coinvolgimento nel percorso diagnostico-terapeutico del paziente, attraverso segni e sintomi, consentirebbe di rilevare una possibile recidiva o la comparsa di eventi CV durante le fasi della malattia, ma soprattutto attuare un'efficace sorveglianza durante il follow-up (Figura 1).

L'implementazione delle reti oncologiche e degli ambulatori cardioncologici ad esse correlati potrebbe determinare un sostanziale cambiamento/miglioramento nella gestione di questi pazienti in termini di miglioramento dei percorsi di gestione. In tale ottica, l'utilizzo di indicatori di qualità (Tabella 26) possono generare un progressivo miglioramento della rete consentendo di valutare l'adequatezza dei percorsi e consentire eventuali correzioni. Il mantenimento dell'efficienza della rete si basa sulla continua interazione tra territorio, Spoke e Hub.

6.2 Il percorso cardioncologico

Il percorso cardioncologico si articola in tre fasi: prevenzione, monitoraggio e follow-up.

6.2.1 Prevenzione

La strategia di prevenzione ha come obiettivo primario l'identificazione precoce dei pazienti a rischio di sviluppare complicanze CV (v. Sezione 2). Per effettuare la miglior cura per il singolo paziente in questa fase è necessario un approccio trasversale e la condivisione delle informazioni fra oncologo e cardiologo (Tabelle 27 e 28, Figura 14). L'oncologo è la prima figura specialistica coinvolta nella cura del paziente oncologico. Dopo aver fatto diagnosi del tipo di tumore e determinato la stadiazione, ha il compito di effettuare un'attenta valutazione dei fattori di rischio CV e delle comorbidità che, integrata alla conoscenza degli effetti cardiotossici della terapia proposta, rappresenta il requisito indispensabile per la richiesta di consulenza cardiologica. In questo caso dovrà esplicitare dosi, eventuali associazioni, durata del trattamento proposto e indicare le complicanze che possono intercorrere, la loro prevedibilità e gravità.

Nei pazienti considerati ad alto rischio l'oncologo potrà prendere in considerazione misure di prevenzione primaria:

- modificare la modalità di somministrazione,
- riduzione del dosaggio,
- utilizzare farmaci alternativi,
- utilizzare misure di cardioprotezione.

Il cardiologo ha un ruolo di supporto e diventa parte attiva nella gestione mirata ed aggressiva delle comorbidità, programmando gli opportuni accertamenti diagnostico-strumentali sulla base degli effetti collaterali previsti per il trattamento proposto o del profilo di rischio del paziente.

Tabella 26. Indicatori di qualità dell'ambulatorio cardioncologico.

- Identificazione precoce di complicanze cardiovascolari.
- Completamento della terapia oncologica senza eventi cardiovascolari.

L'obiettivo comune è consentire il proseguimento della terapia oncologica prevenendo o limitando le complicanze CV.

Lo screening diagnostico di base prevede esami di laboratorio/strumentali utili per un successivo confronto nella fase di monitoraggio. I test diagnostici, descritti nei capitoli precedenti, saranno utili per un successivo confronto nella fase di monitoraggio o per un'impostazione terapeutica. In casi selezionati, sarà il cardiologo a programmare ulteriori indagini di approfondimento.

Al paziente neoplastico che inizia un percorso di cura personalizzato dovrebbe essere consegnato un breve documento informativo sulle possibili complicanze e sintomi che si potranno sviluppare durante la terapia.

Al medico di base, che rappresenta il primo riferimento per il paziente e il collegamento con la struttura, dovrebbe essere fornita un'informativa sulla terapia intrapresa al fine di monitorare e segnalare al centro di riferimento eventuali cambiamenti dello stato clinico.

6.2.2 Monitoraggio

Il programma di monitoraggio è volto ad intercettare precocemente le complicanze CV stabilendo la terapia più opportuna per consentire al paziente la cura della neoplasia. La collaborazione fra cardiologi ed oncologi con la condivisione delle competenze è la miglior garanzia per un esito positivo del processo di cura (Figura 14). La complessità del problema è legata all'ampio spettro di complicanze che possono manifestarsi come l'insufficienza cardiaca, l'ipertensione arteriosa, le sindromi coronariche e le aritmie.

Conoscere i potenziali effetti cardiotossici dei farmaci del programma terapeutico intrapreso permette di individuare le possibili complicanze, sebbene altri fattori legati al paziente stesso possono modulare intensità e tempi di comparsa di eventi avversi determinando la frequenza e la durata dei controlli. Altri fattori possono interferire nella valutazione del quadro clinico soprattutto nei pazienti "fragili", anziani o con comorbidità. La complessità aumenta quando coesistono l'anemia, la depressione, i cambiamenti di stile di vita e uno stato nutrizionale compromesso richiedendo l'intervento di altre figure professionali quali l'internista e il geriatra.

Tabella 27. Punti chiave della consulenza cardioncologica durante il monitoraggio.

- La valutazione cardiologica e il rapporto rischio-beneficio devono rimanere a favore dell'uso di farmaci antitumorali da considerarsi terapia salvavita.
- Discutere collegialmente la scelta terapeutica migliore.
- Riconoscere precocemente gli effetti cardiotossici delle terapie utilizzate.
- Cercare strategie terapeutiche che permettano al paziente di proseguire la cura della neoplasia quando insorgono complicanze cardiovascolari.

Tabella 28. Punti chiave per richiesta della consulenza cardiologica prima di iniziare la terapia oncologica, durante il monitoraggio e il successivo follow-up.

Quando chiedere la consulenza cardiologica prima di iniziare la terapia oncologica, durante il monitoraggio e il successivo follow-up?		
Prima del trattamento oncologico	Monitoraggio	Follow-up
• Preesistente cardiopatia • Ipertensione arteriosa non controllata o con segni di danno d'organo • Angina • Aritmie/sincope • QTc >500 ms • Precedente esposizione a chemioterapici cardiotossici e/o radioterapia del mediastino	• Declino della FEVS >10%, >15% (trastuzumab) o del GLS >15% asintomatico • Scompenso cardiaco • Aumento significativo dei biomarker • Angina/ischemia miocardica • Aritmie/sincope • QTc >500 ms • Ipotensione • Ipertensione non controllata	• Declino della FEVS >10%, >15% (trastuzumab) o del GLS >15% asintomatico • Scompenso cardiaco • Aumento significativo dei biomarker • Aritmie • Valvulopatie • Pericardite • Sospetto di cardiopatia ischemica

FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GLS, strain longitudinale globale; QTc, QT corretto.

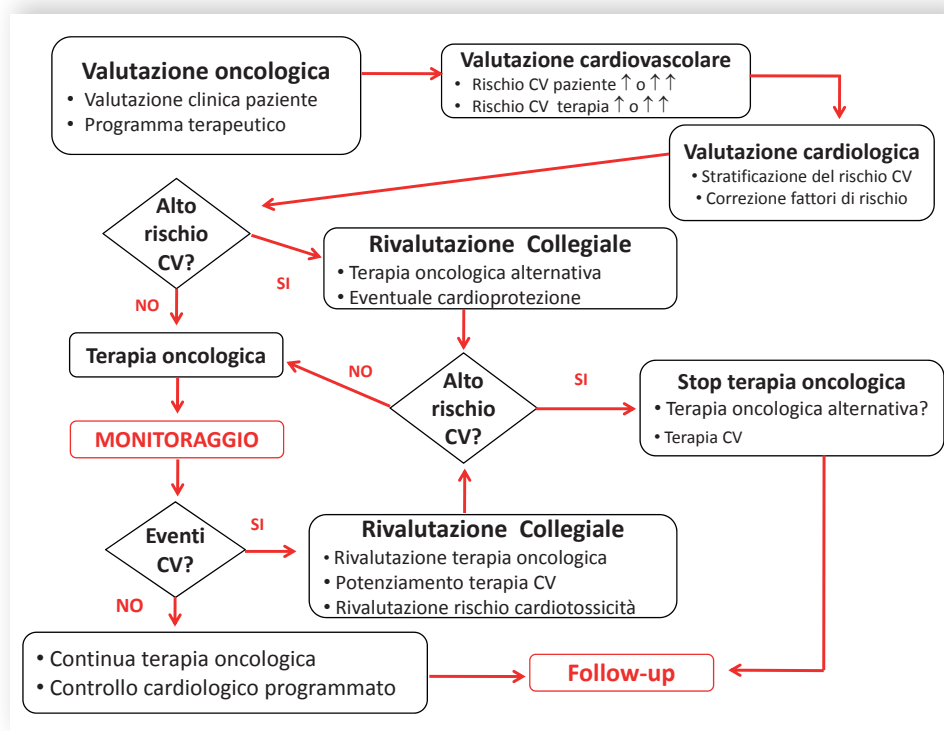


Figura 14. Flow chart sulla gestione integrata per la prevenzione del rischio cardiovascolare (CV) in cardioncologia.

Infine, dobbiamo tenere presente che non tutte le problematiche sono correlate alla terapia ma che possono verificarsi fenomeni come ad esempio le tromboembolie nei pazienti portatori di catetere venoso centrale, lo scompenso cardiaco correlato ad un sovraccarico idrico, il vomito e la diarrea possono determinare disordini elettrolitici concorrendo allo sviluppo di aritmie.

Durante la chemioterapia è possibile trovarsi di fronte a quattro possibili scenari:

- il paziente prosegue e completa la terapia senza complicanze CV;
- si sviluppano eventi acuti e imprevedibili in cui l'intervento del cardiologo è indispensabile per l'impostazione di una

terapia aggressiva e il trasferimento in un reparto protetto;

- si identificano precocemente complicanze CV dove un'adeguata terapia cardiologica o una temporanea sospensione dei farmaci oncologici consente il recupero della condizione di base e la possibile ripresa della terapia oncologica;
- il paziente sottoposto ad alcuni chemioterapici e/o radioterapia può sviluppare complicanze che progressivamente determinano una condizione di cronicità la quale può manifestarsi anche a distanza di anni.

Qualora si sviluppino segni/sintomi di cardiotossicità vi è la necessità di un attento e ravvicinato monitoraggio con un programma di sorveglianza durante il follow-up.

SNODI CLINICO-GESTIONALI IN AMBITO CARDIONCOLOGICO

Negli ultimi anni sono stati sviluppati e validati protocolli di monitoraggio per quei soggetti sottoposti a terapia con antracicline e/o trastuzumab. Per altre terapie oncologiche a tutt'oggi esistono solo delle brevi raccomandazioni.

Per ottimizzare l'esito positivo del monitoraggio è consigliabile che:

- le stesse metodiche utilizzate per lo screening siano impiegate anche per il monitoraggio,
- è preferibile che sia lo stesso centro a proseguire il monitoraggio.

Da non trascurare alcune criticità:

- alcune terapie oncologiche sono domiciliari e la cardiotossicità si può manifestare fuori dall'ospedale,
- alcuni farmaci sono relativamente nuovi con effetti tossici poco prevedibili e non sempre noti.

6.2.3 Follow-up

Dopo il completamento della terapia oncologica, le raccomandazioni per il follow-up sono da individuare in base alla prognosi di sopravvivenza, alla terapia specifica anti-cancro somministrata, al profilo di rischio e alle comorbidità CV di ciascun paziente e, non ultimo, se si sono verificati effetti avversi cardiaci durante la terapia. La gestione del paziente nel follow-up è integrata con gli altri specialisti coinvolti nella cura informando il paziente dei tempi e delle modalità dei controlli. Il protocollo di sorveglianza a lungo termine dovrà essere previsto nei seguenti casi:

- per quei farmaci oncologici e/o radioterapia che possono determinare una tossicità cronica;
- limitato solo ai pazienti che hanno sviluppato complicanze CV durante la terapia o che sono a rischio di complicanze CV tardive.

I primi candidati sono i pazienti con tumore della mammella e linfoma sottoposti a terapia con antracicline e/o a radioterapia del mediastino. L'American Society of Echocardiography e la European Association of Cardiovascular Imaging raccomandano una valutazione basata su segni e sintomi e una sorveglianza ecocardiografica di partenza a 5 anni dopo il trattamento nei pazienti ad alto rischio e 10 anni in tutti gli altri pazienti¹¹⁸. Inoltre, i pazienti ad alto rischio dovrebbero essere sottoposti a test per la ricerca di ischemia entro 5 o 10 anni dal completamento della radioterapia mediastinica (Figura 7).

7. RIASSUNTO

In Italia, le malattie cardiovascolari e il cancro sono le cause principali di morte. Entrambe le malattie spesso condividono gli stessi fattori di rischio ed avendo la più alta incidenza e prevalenza nell'età avanzata possono spesso coesistere nello stesso individuo. Inoltre, il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro, ottenuto negli ultimi decenni grazie alla diagnosi precoce e al miglioramento delle cure, espone non di rado al rischio di serie complicanze cardiovascolari a causa degli effetti deleteri dei trattamenti oncologici sul cuore e sul sistema circolatorio. Le precedenti considerazioni hanno portato allo sviluppo di una nuova branca della cardiologia clinica basata sui principi di collaborazione multidisciplinare tra cardiologo e oncologo: la Cardioncologia, i cui obiettivi sono quelli di trovare soluzioni per la prevenzione, il monitoraggio, la diagnosi e il trattamento del danno cardiaco indotto dalla cura del cancro al fine di perseguire, nel singolo paziente, la migliore cura possibile del tumore, riducendo al minimo il rischio

di tossicità cardiaca. In questo documento forniamo raccomandazioni pratiche su come valutare, monitorare, e curare il paziente candidato o trattato con terapia oncologica potenzialmente cardiotossica al fine poter curare il cancro proteggendo il cuore in tutti gli stadi della malattia neoplastica.

Parole chiave. Cancro; Cardioncologia; Cardiotossicità; Malattia cardiovascolare.

8. APPENDICI

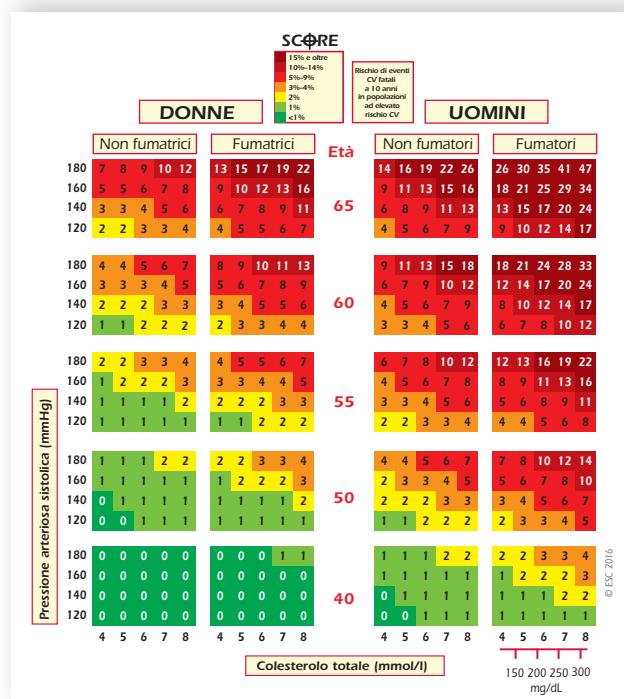
Appendice 1

Consensus Document Approval Faculty

Alunni Gianfranco, Amico Antonio Francesco, Amodeo Vincenzo, Angeli Fabio, Aspromonte Nadia, Battistoni Ilaria, Bianca Innocenzo, Bongarzone Amedeo, Cacciavillani Luisa, Calculi Giacinto, Caldarola Pasquale, Capecci Alessandro, Caporale Roberto, Caretta Giorgio, Carmina Maria Gabriella, Casazza Franco, Casolo Giancarlo, Cassin Matteo, Casu Gavino, Cemin Roberto, Chiarandà Giacomo, Chiarella Francesco, Chiatto Mario, Cibilin Gian Alfonso, Clerico Aldo, Colivicchi Furio, De Luca Giovanni, De Maria Renata, Di Fusco Stefania Angela, Di Tano Giuseppe, Egman Sabrina, Fattiolli Francesco, Ferraiuolo Giuseppe, Francese Giuseppina Maura, Gabrielli Domenico, Geraci Giovanna, Giardina Achille, Gregorio Giovanni, Iacoviello Massimo, Khoury Georgette, Ledda Antonietta, Lucà Fabiana, Lukic Vjerica, Marini Marco, Maseri Attilio, Masson Serge, Mazzanti Marco, Mennuni Mauro, Menotti Alberto, Menozzi Alberto, Mininni Nicola, Moreo Antonella, Moretti Luciano, Mortara Andrea, Murrone Adriano, Musumeci Giuseppe, Nardi Federico, Navazio Alessandro, Nicolosi Pier Luigi, Oliva Fabrizio, Parato Vito Maurizio, Patanè Leonardo, Pini Daniela, Pino Paolo Giuseppe, Pirelli Salvatore, Rao Carmelo Massimiliano, Rasetti Gerardo, Riccio Carmine, Roncon Loris, Rossini Roberta, Ruggieri Maria Pia, Rugolotto Matteo, Sanna Fabiola, Sauro Rosario, Scherillo Marino, Severi Silva, Sicuro Marco, Sisto Francesco, Uguccioni Massimo, Urbinati Stefano, Valente Serafina, Vatrano Marco, Vianello Gabriele, Vinci Eugenio, Zuin Guerrino.

Appendice 2

Nomogramma per la determinazione del punteggio SCORE nella popolazione italiana



Appendice 3

Profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti candidati a chemioterapia: confronto delle raccomandazioni delle linee guida internazionali

	ASCO 2015 ²⁷⁶	NCCN 2015 ²⁷⁸	BSH 2015 ²⁷⁹	ISTH 2013 ²⁸⁰
TP dopo chirurgia	TP estesa a 4 settimane nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore addominale o pelvica con caratteristiche ad alto rischio.	TP estesa a 4 settimane nei pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia addominale o pelvica.	TP estesa nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica addominale o pelvica.	TP estesa a 4 settimane nei pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia addominale o pelvica.
TP nei pazienti ospedalizzati	La maggior parte dei pazienti ospedalizzati con cancro richiede TP durante il ricovero in ospedale.	TP per tutti i pazienti ricoverati senza controindicazioni alla terapia per un tempo determinato dalla situazione clinica.	In assenza di controindicazioni, la TP deve essere presa in considerazione nei pazienti ricoverati. La TP deve essere somministrata per tutta la durata dell'ospedalizzazione.	TP se cancro attivo o recente in assenza di controindicazioni.
TP nei pazienti ambulatoriali	La TP di routine può essere attuata in pazienti selezionati ambulatoriali ad alto rischio.	I pazienti con tumori ad alto rischio di TEV (basato sullo score di rischio di Khorana) possono essere candidati alla TP ambulatoriale secondo una valutazione individuale.	La TP deve essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio,	Non raccomandata la TP di routine ambulatoriale. TP nei pazienti ad alto rischio con tumore localmente avanzato o metastatico del polmone e del pancreas in chemioterapia e basso rischio emorragico.
TP e mieloma multiplo	I pazienti trattati con agenti anti-angiogenici, chemioterapia e/o desametasone devono ricevere la TP. TP con EBPM se ad alto rischio o aspirina a basse dosi se a basso rischio	In pazienti trattati con talidomide/lenalidomide in combinazione con desametasone ad alte dosi o doxorubicina o chemioterapia oppure pazienti affetti da mieloma con ≥2 fattori di rischio individuali o legati al mieloma è consigliata la TP con EBPM o warfarin. Nei pazienti a basso rischio è indicato uso di aspirina 81-325 mg/die.	In assenza di controindicazioni, i pazienti trattati con talidomide o lenalidomide devono essere candidati a TP.	Nei pazienti trattati con talidomide o lenalidomide associati a steroidi e/o chemioterapia (doxorubicina) è raccomandata la TP; AVK a dosi basse o terapeutiche, EBPM a dosi profilattiche e aspirina a basso dosaggio hanno mostrato effetti simili ma efficacia non chiara.

ASCO, American Society of Clinical Oncology; AVK, antagonisti della vitamina K; BSH, British Society of Haematology; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ISTH, International Society on Thrombosis and Hemostasis; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; TEV, tromboembolismo venoso; TP, tromboprofilassi.

Appendice 4

Tromboembolia e cancro: aspetti particolari

- Il tumore cerebrale di per sé non è una controindicazione alla terapia anticoagulante in corso di TEV. Per il trattamento del TEV in pazienti con tumore cerebrale è preferibile l'impiego di EBPM. Si consiglia l'uso di EBPM o ENF dopo l'intervento per la prevenzione del TEV in pazienti affetti da cancro sottoposti a neurochirurgia.
- Nei pazienti con insufficienza renale e CrCl <30 ml/min, si consiglia di utilizzare ENF e in caso di utilizzo di enoxaparina il dosaggio andrà ridotto a 1 mg/kg/die s.c. o andrà monitorato il fattore Xa.
- Nelle pazienti oncologiche in stato di gravidanza deve essere attuata la profilassi standard del TEV.
- La HIT, dovuta alla formazione di anticorpi anti-PF4/eparina, è una trombocitopenia da consumo associata a un grave stato pro-trombotico. La HIT va sospettata soprattutto quando la conta piastrinica si riduce di molto (>50%), la terapia con eparina è cominciata da 5-10 giorni, ci sono segni di trombosi venosa o necrosi cutanea e non ci sono altre cause di piastrinopenia. La diagnosi va confermata dal dosaggio degli anticorpi anti-PF4/eparina. Il trattamento della HIT si basa sull'uso di inibitori diretti della trombina, come lepirudina (0.08 mg/kg/h, da dimezzare in caso di insufficienza renale), argatroban e bivalirudina. Fondaparinux può essere un'alternativa, ma il suo uso non è consolidato ed è considerato off-label. C'è invece una controindicazione a utilizzare warfarin in corso di HIT.

CrCl, clearance della creatinina; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; HIT, trombocitopenia da eparina; PF4, fattore piastrinico 4; TEV, tromboembolismo venoso.

Appendice 5

Le più comuni sindromi geriatriche

Sindromi geriatriche	Descrizione clinica
Delirio	Sindrome mentale organica transitoria ad insorgenza acuta, caratterizzata da compromissione globale delle funzioni cognitive, ridotto livello di coscienza, anomalie dell'attenzione, aumentata o diminuita attività psicomotoria e ciclo sonno-veglia alterato.
Cadute	Cambi non intenzionali e repentini della posizione, non attribuibili ad una improvvisa insorgenza di paralisi, crisi epilettica, o forze esterne,
Fragilità	Secondo la definizione fenotipica, è fragile che presenta almeno 3 delle seguenti componenti: debolezza muscolare e rallentamento motorio, stanchezza, scarsa attività fisica e perdita di peso involontaria. La definizione di accumulo di fragilità si basa sull'indice di fragilità calcolato usando 70 deficit riscontrabili all'esame clinico.
Vertigini	Varietà di condizioni che vanno dalla sensazione di stordimento all'instabilità. Sensazione di movimento del corpo rispetto all'ambiente o dell'ambiente rispetto al corpo, con effetti di capogiro. Può causare disturbi della visione, dell'equilibrio, disturbi al sistema vestibolare e gastrointestinale.
Incontinenza urinaria	Incapacità di controllare la minzione e la vescica. La gravità dell'incontinenza urinaria varia da perdite di urina a volte imprevedibili ad episodi di forte urgenza urinaria.
Sincope	Perdita parziale o totale di coscienza con una temporanea interruzione della consapevolezza di sé e del mondo circostante.

Questionario VES-13

Vulnerable Elders Survey (VES-13) (un punteggio totale ≥ 3 individua il paziente vulnerabile)					
1. Età (1 punto per età compresa tra 75-84 anni; 3 punti per età >85 anni)					
2. In generale, confrontandoti con i tuoi coetanei, come definiresti la tua salute: Scadente (1 punto) Discreta (1 punto) Buona Molto buona Eccellente					
3. Quanta difficoltà hai, mediamente, nelle attività fisiche?	Nessuna	Poca	Qualche	Molta	Incapace
a. Chinarsi, piegarsi, inginocchiarsi?	☐	☐	☐	☐	☐
b. Sollevare o trasportare oggetti di circa 5 kg?	☐	☐	☐	☐	☐
c. Alzare o estendere le braccia al di sopra delle spalle?	☐	☐	☐	☐	☐
d. Scrivere, maneggiare o afferrare piccoli oggetti?	☐	☐	☐	☐	☐
e. Camminare per 300-400 metri?	☐	☐	☐	☐	☐
f. Lavori di casa pesanti, come passare lo straccio o pulire i vetri?	☐	☐	☐	☐	☐
(1 punto per ogni risposta 3 a-f, massimo 2 punti)					
4. Per problemi di salute e/o condizioni fisiche, hai difficoltà nel:					
a. Fare spesa per piccole cose (come medicinali o prodotti per l'igiene personale)?					
☐ Sì? Ti aiutano a fare la spesa?	☐ sì* ☐ no				
☐ No	☐ sì* ☐ no				
☐ Non lo fai? È per problemi di salute?	☐ sì* ☐ no				
b. Maneggiare i soldi (come fare i conti o pagare le bollette)?					
☐ Sì? Ti aiutano nel maneggiare il denaro?	☐ sì* ☐ no				
☐ No	☐ sì* ☐ no				
☐ Non lo fai? È per problemi di salute?	☐ sì* ☐ no				
c. Camminare nella stanza? Anche con l'uso di un bastone o di un tutore					
☐ Sì? Ti aiutano nel camminare?	☐ sì* ☐ no				
☐ No	☐ sì* ☐ no				
☐ Non lo fai? È per problemi di salute?	☐ sì* ☐ no				
d. Lavori casalinghi leggeri (come lavare i piatti, mettere in ordine o spolverare)?					
☐ Sì? Ti aiutano nei piccoli lavori domestici?	☐ sì* ☐ no				
☐ No	☐ sì* ☐ no				
☐ Non lo fai? È per problemi di salute?	☐ sì* ☐ no				
e. Fare il bagno o la doccia?					
☐ Sì? Ti aiutano a fare il bagno o la doccia?	☐ sì* ☐ no				
☐ No	☐ sì* ☐ no				
☐ Non lo fai? È per problemi di salute?	☐ sì* ☐ no				

Questionario G8

Item	Possibili risposte	Punteggio
A L'apporto alimentare è diminuito negli ultimi 3 mesi?	0: perdita di appetito grave 1: perdita di appetito moderata 2: nessuna perdita di appetito	...
B Perdita di peso negli ultimi 3 mesi?	0: perdita di peso >3 kg 1: non lo sa 2: perdita di peso tra 1 e 3 kg 3: nessuna perdita di peso	...
C Mobilità	0: costretto a letto o su una sedia 1: capace di alzarsi dal letto/sedia ma non di uscire 2: capace di uscire	...
E Problemi neuropsicologici	0: demenza o depressione grave 1: demenza lieve 2: nessun problema psicologico	...
F Indice di massa corporea (BMI) (kg/m ²)	0: BMI <19 1: BMI tra ≥19 e <21 2: BMI tra ≥21 e <23 3: BMI ≥23	...
H Prende più di 3 medicine al giorno?	0: sì 1: no	...
P In generale, in confronto ad altre persone della sua età, come considera il suo stato di salute?	0: cattivo 0.5: non lo sa 1: discreto 2: buono	...
Età (anni)	0: >85 1: 80-85 2: <80	...
Punteggio totale (0-17)		...

9. BIBLIOGRAFIA

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics - 2015 update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-322.
2. van Dam RM, Li T, Spiegelman D, Franco OH. Combined impact of lifestyle factors on mortality: prospective cohort study in US women. *BMJ* 2008;337:a1440.
3. Eyre H, Kahn R, Robertson RM, et al. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *Circulation* 2004;109:3244-55.
4. De Luca L, Leopardi S, Cavallini C, et al.; EYESHOT Investigators. Contemporary anti-thrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: The EYESHOT Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:441-52.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
6. Jung SY, Rosenzweig M, Linkov F, Brufsky A, Weissfeld JL, Sereika SM. Comorbidity as a mediator of survival disparity between younger and older women diagnosed with

- metastatic breast cancer. *Hypertension* 2012;59:205-11.
7. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. *Can J Cardiol* 2014;30:869-78.
8. Haddy N, Diallo S, El-Fayeh C, et al. Cardiac diseases following childhood cancer treatment: cohort study. *Circulation* 2016;133:31-8.
9. Mulrooney DA, Armstrong GT, Huang S, et al. Cardiac outcomes in adult survivors of childhood cancer exposed to cardiotoxic therapy: a cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2016;164:93-101.
10. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al.; Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1293-305.
11. Kendal WS. Dying with cancer: the influence of age, comorbidity, and cancer site. *Cancer* 2008;112:1354-62.
12. Barac A, Murtagh G, Carver JR, et al. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2739-46.
13. Gage EA, Pailler M, Zevon MA, et al. Structuring survivorship care: discipline-spe-

- cific clinician perspectives. *J Cancer Surviv* 2011;5:217-25.
14. Herrmann J, Lerman A. An update on cardio-oncology. *Trends Cardiovasc Med* 2014;24:285-95.
15. Ewer M, Gianni L, Pane F, et al. Report on the international colloquium on cardio-oncology (Rome, 12-14 March 2014). *Ecancermedicalscience* 2014;8:433.
16. Smith JL, Pollack LA, Rodriguez JL, et al. Assessment of the status of a national action plan for cancer survivorship in the USA. *J Cancer Surviv* 2013;7:425-38.
17. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiol Rev* 2015;95:727-48.
18. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755-65.
19. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16:36-46.
20. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-85.
21. Ahern TP, Lash TL, Thwin SS, Silliman RA. Impact of acquired comorbidities on

all-cause mortality rates among older breast cancer survivors. *Med Care* 2009;47:73-9.

22. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4952-60.

23. Aleman MP, Moser EC, Nuver J, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *Eur J Cancer Suppl* 2014;12:18-28.

24. de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolfenbuttel BH, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol* 2010;11:193-20.

25. McCabe MS, Bhatia S, Oeffinger KC, et al. American Society of Clinical Oncology statement: achieving high-quality cancer survivorship care. *J Clin Oncol* 2013;31:631-40.

26. Chapman JA, Meng D, Shepherd L, et al. Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;20:252-60.

27. Daskivich TJ, Fan KH, Koyama T, et al. Effect of age, tumor risk, and comorbidity on competing risks for survival in a US population-based cohort of men with prostate cancer. *Ann Intern Med* 2013;158:709-17.

28. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 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.

29. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.

30. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.

31. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:849-54.

32. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825-30.

33. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer pa-

tients: a population-based study. *J Clin Oncol* 2005;23:8597-605.

34. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3808-15.

35. Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365-75.

36. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3159-65.

37. Pugh TJ, Ballonoff A, Rusthoven KE, et al. Cardiac mortality in patients with stage I and II diffuse large B-cell lymphoma treated with and without radiation: a surveillance, epidemiology, and end-results analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:845-9.

38. Murbaech K, Smeland KB, Holte H, et al. Heart failure and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in lymphoma survivors treated with autologous stem-cell transplantation: a national cross-sectional study. *J Clin Oncol* 2015;33:2683-91.

39. Armenian SH, Chow EJ. Cardiovascular disease in survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 2014;120:469-79.

40. Armenian SH, Sun CL, Shannon T, et al. Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2011;118:6023-9.

41. Chow EJ, Wong K, Lee SJ, et al. Late cardiovascular complications after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:794-800.

42. Morota M, Gomi K, Kozuka T, et al. Late toxicity after definitive concurrent chemoradiotherapy for thoracic esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:122-8.

43. 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: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768-2801.

44. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122-31.

45. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-47.

46. Lenihan DJ. Tyrosine kinase inhibitors: can promising new therapy associated with cardiac toxicity strengthen the concept of teamwork? *J Clin Oncol* 2008;26:5154-5.

47. Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:465-77.

48. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011-9.

49. Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann Oncol* 2008;19:1613-8.

50. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009;20:1535-42.

51. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008;112:2500-8.

52. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204-12.

53. Ewer MS, Suter TM, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular events among 1090 cancer patients treated with sunitinib, interferon, or placebo: a comprehensive adjudicated database analysis demonstrating clinically meaningful reversibility of cardiac events. *Eur J Cancer* 2014;50:2162-70.

54. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2011;29:632-8.

55. Tahover E, Hubert A, Temper M, et al. An observational cohort study of bevacizumab and chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients: safety and efficacy with analysis by age group. *Target Oncol* 2015;10:55-63.

56. Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Bevacizumab increases the risk of severe congestive heart failure in cancer patients: an up-to-date meta-analysis with a focus on different subgroups. *Clin Drug Investig* 2014;34:681-90.

57. Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of cardiovascular toxicities in patients with solid tumors treated with sunitinib, axitinib, cediranib or regorafenib: an updated systematic review and comparative meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;92:194-207.

58. Richards CJ, Je Y, Schutz FA, et al. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Clin Oncol* 2011;29:3450-6.

59. Kappers MH, van Esch JH, Sluiter W, et al. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension* 2010;56:675-81.

60. George S, Reichardt P, Lechner T, et al. Hypertension as a potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol* 2012;23:3180-7.

61. Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer* 2015;121:1405-13.

62. Y-Hassan S, Tornvall P, Törnerud M, Henareh L. Capecitabine caused cardiogenic shock through induction of global Takotsubo syndrome. *Cardiovasc Revasc Med* 2013;14:57-61.

63. To AC, Looi KL, Damianovich D, et al. A case of cardiogenic shock caused by capecit-

abine treatment. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:725-9.

64. Basselin C, Fontanges T, Descotes J, et al. 5-Fluorouracil-induced Tako-Tsubo-like syndrome. *Pharmacotherapy* 2011;31:226.

65. Ozturk MA, Ozveren O, Cinar V, et al. Takotsubo syndrome: an underdiagnosed complication of 5-fluorouracil mimicking acute myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:90-4.

66. Dhesi S, Chu MP, Blevins G, et al. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: a case report, review, and recommendations for management. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2013;1:2324709613480346.

67. Mills BA, Roberts RW. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: a report of two cases and review of the English literature. *Cancer* 1979;43:2223-6.

68. Meserve EE, Lehmann LE, Perez-Atayde AR, Labelle JL. Cyclophosphamide-associated cardiotoxicity in a child after stem cell transplantation for beta-thalassemia major: case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2014;17:50-4.

69. Nieto Y, Cagnoni PJ, Bearman SI, et al. Cardiac toxicity following high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and BCNU (STAMP-I) for breast cancer. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:198-203.

70. Bockorny M, Chakravarty S, Schulman P, et al. Severe heart failure after bortezomib treatment in a patient with multiple myeloma: a case report and review of the literature. *Acta Haematol* 2012;128:244-7.

71. Varga ZV, Ferdinandy P, Liaudet L, Pachter P. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309:H1453-67.

72. Rochette L, Guenancia C, Gudjoncik A, et al. Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36:326-48.

73. Menna P, Paz OG, Chello M, Covino E, Salvatorelli E, Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(Suppl 1):S21-36.

74. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2011;37:300-11.

75. Lindsey ML, Lange RA, Parsons H, et al. The tell-tale heart: molecular and cellular responses to childhood anthracycline exposure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307:H1379-89.

76. Bellinger AM, Arteaga CL, Force T, et al. Cardio-oncology: how new targeted cancer therapies and precision medicine can inform cardiovascular discovery. *Circulation* 2015;132:2248-58.

77. Ky B, Vejpongpa P, Yeh ET, Force T, Moslehi JJ. Emerging paradigms in cardiomyopathies associated with cancer therapies. *Circ Res* 2013;113:754-64.

78. De Keulenaer GW, Doggen K, Lemmens K. The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy. *Circ Res* 2010;106:35-46.

79. Cheng H, Force T. Molecular mecha-

nisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *Circ Res* 2010;106:21-34.

80. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: Part 1: Definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002661.

81. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900-2.

82. Riccio G, Coppola C, Piscopo G, et al. Trastuzumab and target-therapy side effects: is still valid to differentiate anthracycline type I from type II cardiomyopathies? *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:1124-31.

83. Giordano SH, Booser DJ, Murray JL, et al. A detailed evaluation of cardiac toxicity: a phase II study of doxorubicin and one- or three-hour-infusion paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:3360-8.

84. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981-8.

85. Harake D, Franco VI, Henkel JM, et al. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. *Future Cardiol* 2012;8:647-70.

86. Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49:330-52.

87. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-14.

88. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-7.

89. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer* 2004;91:37-44.

90. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;9:1215-23.

91. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rapoport JM. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 1986;68:1114-8.

92. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med* 1993;118:31-6.

93. Menna P, Salvatorelli E, Minotti G. Cardiotoxicity of antitumor drugs. *Chem Res Toxicol* 2008;21:978-89.

94. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83.

95. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its

effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:8715-21.

96. Tarantini L, Cioffi G, Gori S, et al. Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. *J Card Fail* 2012;18:113-9.

97. Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, et al. L. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med* 2016;11:123-40.

98. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.

99. Valachis A, Nearchou A, Lind P, Mauri D. Lapatinib, trastuzumab or the combination added to preoperative chemotherapy for breast cancer: a meta-analysis of randomized evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:655-62.

100. Zhang X, Zhang XJ, Zhang TY, et al. Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 2014;14:625.

101. Kümler I, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2014;40:259-70.

102. Filopei J, Frishman W. Radiation-induced heart disease. *Cardiol Rev* 2012;20:184-8.

103. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;175:1007-17.

104. 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;368:987-98.

105. Vaz-Luis I, Keating NL, Lin NU, et al. Duration and toxicity of adjuvant trastuzumab in older patients with early-stage breast cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2014;32:927-34.

106. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4222-8.

107. Tarantini L, Gori S, Faggiano P, et al. Adjuvant trastuzumab cardiotoxicity in patients over 60 years of age with early breast cancer: a multicenter cohort analysis. *Ann Oncol* 2012;23:3058-63.

108. Russo G, Cioffi D, Gori S, et al.; ICA-RO (Italian CARdio-Oncological) Network. Role of hypertension in new onset congestive heart failure in patients receiving trastuzumab therapy for breast cancer. *J Cardiovasc Med* 2014;15:141-6.

109. Gunaldi M, Duman BB, Afsar CU, et al. Risk factors for developing cardiotoxicity of trastuzumab in breast cancer patients: an ob-

servational single-centre study. *J Oncol Pharm Pract* 2016;22:242-7.

110. Adamo V, Ricciardi GR, Adamo B, et al. The risk of toxicities from trastuzumab, alone or in combination, in an elderly breast cancer population. *Oncology* 2014;86:16-21.

111. Russo G, Cioffi G, Di Lenarda A, et al. Role of renal function on the development of cardiotoxicity associated with trastuzumab-based adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Intern Emerg Med* 2012;7:439-46.

112. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1287-306.

113. 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.

114. Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, et al. The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastatic breast cancer receiving anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:443-50.

115. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000472.

116. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077-84.

117. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-20.

118. 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.

119. Thavandiranathan 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. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751-68.

120. Oreto L, Todaro MC, Umland MM, et al. Use of echocardiography to evaluate the cardiac effects of therapies used in cancer treatment: what do we know? *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:1141-52.

121. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:945-52.

122. Schwartz RG, Jain D, Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *J Nucl Cardiol* 2013;20:443-64.

123. Thavandiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the

assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:1080-91.

124. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:564-75.

125. Tocchetti CG, Ragone G, Coppola C, et al. Detection, monitoring, and management of trastuzumab-induced left ventricular dysfunction: an actual challenge. *Eur J Heart Fail* 2012;14:130-7.

126. 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.

127. 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. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596-603.

128. 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.

129. 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.

130. Ky B, Carver JR. Biomarker approach to the detection and cardioprotective strategies during anthracycline chemotherapy. *Heart Fail Clin* 2011;7:323-31.

131. Mavinkurve-Groothuis AM, Groot-Loonen J, Bellersen L, et al. Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:631-6.

132. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol* 2008;97:318-26.

133. Romano S, Fratini S, Ricevuto E, et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2011;105:1663-8.

134. Kouloubinis A, Kaklamanis L, Ziras N, et al. ProANP and NT-proBNP levels to prospectively assess cardiac function in breast cancer patients treated with cardiotoxic chemotherapy. *Int J Cardiol* 2007;122:195-201.

135. Skovgaard D, Hasbak P, Kjaer A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography. *PLoS One* 2014;9:e96736.

136. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD005008.

137. Wasle I, Gamerith G, Kocher F, et al.

Non-pegylated liposomal doxorubicin in lymphoma: patterns of toxicity and outcome in a large observational trial. *Ann Hematol* 2015;94:593-601.

138. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:938-45.

139. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD003917.

140. Conway A, McCarthy AL, Lawrence P, Clark RA. The prevention, detection and management of cancer treatment-induced cardiotoxicity: a meta-review. *BMC Cancer* 2015;15:366.

141. 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.

142. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol* 2013;167:2306-10.

143. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2258-62.

144. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol* 2010;85:894-6.

145. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671-80.

146. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Prophylactic beta blockade preserves left ventricular ejection fraction in HER2-overexpressing breast cancer patients receiving trastuzumab: Primary results of the MANTICORE randomized controlled trial. [abstract]. *Cancer Res* 2016;76(4 Suppl):PD5-03.

147. 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;6:420-6.

148. Oliva S, Cioffi G, Frattini S, et al. Administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers during adjuvant trastuzumab chemotherapy for nonmetastatic breast cancer: marker of risk or cardioprotection in the real world? *Oncologist* 2012;17:917-24.

149. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an

- observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2384-90.
150. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2015;17:81-9.
 151. Mackey JR, Clemons M, Coté MA, et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol* 2008;15:24-35.
 152. Tocchetti CG, Gallucci G, Coppola C, et al. The emerging issue of cardiac dysfunction induced by antineoplastic angiogenesis inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2013;15:482-9.
 153. Oliveira GH, Qattan MY, Al-Kindi S, Park SJ. Advanced heart failure therapies for patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2014;7:1050-8.
 154. Oliveira GH, Dupont M, Naftel D, et al. Increased need for right ventricular support in patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing mechanical circulatory support: outcomes from the INTERMACS Registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:240-8.
 155. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev* 2013;39:974-84.
 156. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:75-82.
 157. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992;10:1795-801.
 158. Labianca R, Beretta G, Clerici M, Franchini P, Luporini G. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori* 1982;68:505-10.
 159. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, Grasele TH. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy* 1997;17:729-36.
 160. Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, et al. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. *Ann Oncol* 2014;25:1059-64.
 161. Ng M, Cunningham D, Norman AR. The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:1542-6.
 162. Saif MW, Tomita M, Ledbetter L, Diasio RB. Capecitabine related cardiotoxicity: recognition and management. *J Support Oncol* 2008;6:41-8.
 163. Cardinale D, Colombo A, Colombo N. Acute coronary syndrome induced by oral capecitabine. *Can J Cardiol* 2006;22:251-3.
 164. Mosseri M, Finert HF, Varticovski L, et al. In vitro evidence that myocardial ischemia resulting from 5-fluorouracil chemotherapy is due to protein kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle. *Cancer Res* 1993;53:3028-33.
 165. Kuzel T, Esparaz B, Green D, Kies M. Thrombogenicity of intravenous 5-fluorouracil alone or in combination with cisplatin. *Cancer* 1990;65:885-9.
 166. Cwikiel M, Eskilsson J, Albertsson M, Stavenow L. The influence of 5-fluorouracil and methotrexate on vascular endothelium. An experimental study using endothelial cells in the culture. *Ann Oncol* 1996;7:731-7.
 167. Jensen SA, Sorensen JB. 5-fluorouracil-based therapy induces endovascular injury having potential significance to development of clinically overt cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:57-64.
 168. Kobayashi N, Hata N, Yokoyama S, Shinada T, Shirakabe A, Mizuno K. A case of Takotsubo cardiomyopathy during 5-fluorouracil treatment for rectal adenocarcinoma. *J Nippon Med Sch* 2009;76:27-33.
 169. Shah NR, Shah A, Rather A. Ventricular fibrillation as a likely consequence of capecitabine-induced coronary vasospasm. *J Oncol Pharm Pract* 2012;18:132-5.
 170. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991;9:1704-12.
 171. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993;15:117-30.
 172. Jensen SA, Sorensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:487-93.
 173. Marsh JC, Catalano P, Huang J, et al. Eastern Cooperative Oncologic Group phase II trial (E4296) of oral 5-fluorouracil and eniluracil as a 28-day regimen in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2002;2:43-50.
 174. Tegafur-uracil (UFT). Adverse events reported to the FDA. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/99/slides/3540s1c> [accessed December 16, 2016].
 175. Bennouna JS, Aunders M, Douillard JY. The role of UFT in metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2009;76:301-10.
 176. Martinez-Sellés M, Pérez Castellano N, Bueno Zamora H, Gonzalez Torrecilla E, Abeytua Jiménez M, Delcan Domínguez JL. Vasospasm following chemotherapy with 5-fluorouracil. *Ann Med Interna* 2001;18:112-3.
 177. Popov I, Carraro A, Sobrero A, et al. Raltitrexed (Tomudex) versus standard leucovorin-modulated bolus 5-fluorouracil: results from the randomized phase III Pan-European Trial in adjuvant colon cancer 01 (PETACC-1). *Eur J Cancer* 2008;44:2204-11.
 178. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, et al. Comparison of survival, palliation and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicenter randomized trial. *Lancet* 2002;359:1555-63.
 179. Zalcberg J. Overview of the tolerability of "Tomudex" (raltitrexed): collective clinical experience in advanced colorectal cancer. *Anti Cancer Drugs* 1997;8(Suppl 2):S17-22.
 180. Hind D, Tappenden P, Turm I, Egginton S, Sutcliffe P, Ryan A. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12:iii-ix, xi-162.
 181. Ransom D, Wilson K, Fournier M, et al. Final results of Australasian Gastrointestinal Trials Group ARCTIC study: an audit of raltitrexed for patients with cardiac toxicity induced by fluoropyrimidines. *Ann Oncol* 2014;25:117-21.
 182. Kelly C, Bhuvana N, Harrison M, et al. Use of raltitrexed as an alternative to 5-fluorouracil and capecitabine in cancer patients with cardiac history. *Eur J Cancer* 2013;49:2303-10.
 183. Choueiri TK, Schutz FA, Je F, et al. Risk of thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:2280-5.
 184. Ranpara V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patient: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2012;49:287-97.
 185. Ederhy S, Izzedine H, Massard C, et al. Cardiac side effects of molecular targeted therapies: towards a better dialogue between oncologists and cardiologists. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80:369-79.
 186. Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, Wittles RM. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. *JACC Heart Fail* 2013;1:72-8.
 187. Jang S, Zheng C, Tsai HT, et al. Cardiovascular toxicity after antiangiogenic therapy in persons older than 65 years with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2016;122:124-30.
 188. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
 189. Steg PG, James SK, Atar D, et al.; Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
 190. Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer* 2007;109:621-7.
 191. Krone RJ. Managing coronary artery disease in the cancer patient. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:149-56.
 192. D'Ascenzo F, Bollati M, Clementi F, et al. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses. *Int J Cardiol* 2013;167:575-84.
 193. Khakoo AY, Yeh ET. Therapy insight: management of cardiovascular disease in

patients with cancer and cardiac complications of cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:655-67.

194. Lee PJ, Mallik R. Cardiovascular effects of radiation therapy: practical approach to radiation therapy-induced heart disease. *Cardiol Rev* 2005;13:80-6.

195. Marmagkiolis K, Finch W, Tsitlakidou D, et al. Radiation toxicity to the cardiovascular system. *Curr Oncol Rep* 2016;18:15.

196. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferreri R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:612-23.

197. 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.

198. Mandraffino G, Dalbeni A, Paunovic N, Mormina EM, Imbalzano E. Radiation-induced heart and vessel atherosclerosis disease. *Int J Cardiol* 2014;172:505-6.

199. Machann W, Beer M, Breunig M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging findings in 20-year survivors of mediastinal radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1117-23.

200. Reinders JG, Heijmen BJ, Olofsen-van Acht MJ, van Putten WL, Levendag PC. Ischemic heart disease manifestation after mantlefield irradiation for Hodgkin's disease in long-term follow-up. *Radiother Oncol* 1999;51:35-42.

201. Strasser JF, Li S, Neuberger D, Silver B, Ng AK, Mauch PM. Late cardiac toxicity after mediastinal radiation therapy for Hodgkin's disease [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(Suppl):S217-8.

202. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:43-9.

203. Andersen R, Wethal T, Gunther A, et al. Relation of coronary artery calcium score to premature coronary artery disease in survivors >15 years of Hodgkin's lymphoma. *Am J Cardiol* 2010;105:149-52.

204. Tornio A, Pasanen MK, Laitila J, et al. Comparison of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins) as inhibitors of cytochrome P450 2C8. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;97:104-8.

205. Mehta NG, Mehta M. Overcoming multidrug-resistance in cancer: statins offer a logical candidate. *Med Hypotheses* 2010;74:237-9.

206. Elewa HF, El-Remessy AB, Somanath PR, Fagan SC. Diverse effects of statins on angiogenesis: new therapeutic avenues. *Pharmacotherapy* 2010;30:169-76.

207. Kaul S, Diamond GA. Prasugrel and cancer: an uncertain association or a credible risk that meaningfully alters the benefit-risk balance. *Arch Intern Med* 2010;170:1010-2.

208. Serebruany VL. Platelet inhibition with prasugrel and increased cancer risks: potential causes and implications. *Am J Med* 2009;122:407-8.

209. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al.

Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431-6.

210. Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer: potential uses and limitations. *BioDrugs* 2001;15:163-72.

211. Fahdi IE, Gaddam V, Saucedo JF, et al. Bradycardia during therapy for multiple myeloma with thalidomide. *Am J Cardiol* 2004;93:1052-5.

212. Kaur A, Yu SS, Lee AJ, Chiao TB. Thalidomide-induced sinus bradycardia. *Ann Pharmacother* 2003;37:1040-3.

213. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007;25:3362-71.

214. Cubeddu LX. Iatrogenic QT abnormalities and fatal arrhythmias: mechanisms and clinical significance. *Curr Cardiol Rev* 2009;5:166-76.

215. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2003;21:3609-15.

216. Westervelt P, Brown RA, Adkins DR, et al. Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood* 2001;98:266-71.

217. Ducas RA, Seftel MD, Ducas J, Seifer C. Monomorphic ventricular tachycardia caused by arsenic trioxide therapy for acute promyelocytic leukaemia. *J R Coll Physicians Edinb* 2011;41:117-8.

218. Ficker E, Kuryshv YA, Dennis AT, et al. Mechanisms of arsenic-induced prolongation of cardiac repolarization. *Mol Pharmacol* 2004;66:33-4.

219. Yamazaki K, Terada H, Satoh H, et al. Arrhythmogenic effects of arsenic trioxide in patients with acute promyelocytic leukemia and an electrophysiological study in isolated guinea pig papillary muscles. *Circ J* 2006;70:1407-14.

220. Kumazaki M, Ando H, Kakei M, et al. Alpha-lipoic acid protects against arsenic trioxide-induced acute QT prolongation in anesthetized guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 2013;705:1-10.

221. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, et al. Current concepts in the mechanisms and management of drug induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J* 2007;153:891-9.

222. Arcangeli A, Becchetti A. Novel perspectives in cancer therapy: targeting ion channels. *Drug Resist Updat* 2015;21:22:11-9.

223. Xu Z, Cang S, Yang T, Liu D. Cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia therapy. *Hematol Rev* 2009;1:e4.

224. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following

imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540-6.

225. Le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008;111:1834-9.

226. Shopp GM, Helson L, Bouchard A, Salvail D, Majeed M. Liposomes ameliorate crizotinib- and nilotinib-induced inhibition of the cardiac IKr channel and QTc prolongation. *Anticancer Res* 2014;34:4733-40.

227. Bello CL, Mulay M, Huang X, Patyna S, et al. Electrocardiographic characterization of the QTc interval in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of sunitinib. *Clin Cancer Res* 2009;15:7045-52.

228. 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.

229. 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:e3035.

230. Heath EI, Infante J, Lewis LD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of repeated oral doses of pazopanib on cardiac conduction in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:565-73.

231. Bronte E, Bronte G, Novo G, et al. What links BRAF to the heart function? New insights from the cardiotoxicity of BRAF inhibitors in cancer treatment. *Oncotarget* 2015;6:3589-601.

232. Lynch DR Jr, Washam JB, Newby LK. QT interval prolongation and torsades de pointes in a patient undergoing treatment with vorinostat: a case report and review of the literature. *Cardiol J* 2012;19:434-8.

233. Pudil R, Horacek JM, Horackova J, Jebavy L, Vojacek J. Anthracycline therapy can induce very early increase in QT dispersion and QTc prolongation. *Leuk Res* 2008;32:998-9.

234. Arbel Y, Swartzon M, Justo D. QT prolongation and torsades de pointes in patients previously treated with anthracyclines. *Anticancer Drugs* 2007;18:493-8.

235. Iwata N, Karasawa M, Omine M, Maekawa T, Suzuki T, Kawai Y. Aclarubicin-associated QTc prolongation and ventricular fibrillation. *Cancer Treat Rep* 1984;68:527-9.

236. Milberg P, Fleischer D, Stypmann J, et al. Reduced repolarization reserve due to anthracycline therapy facilitates torsade de pointes induced by IKr blockers. *Basic Res Cardiol* 2007;102:42-51.

237. Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka W, et al. Is prolongation of the QTc interval during isoflurane anaesthesia more prominent in women pretreated with anthracyclines for breast cancer? *Br J Anaesth* 2004;92:658-61.

238. Kido K, Adams VR, Morehead RS, Flannery AH. Capecitabine-induced ventricular fibrillation arrest: possible Kounis syndrome. *J Oncol Pharm Pract* 2016;22:335-40.

239. Lai S, Marshall JL, Morrissey RL. Re-challenging 5-fluorouracil in a patient with capecitabine-induced ventricular fibrillation. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:198-201.
240. De Gennaro L, Brunetti ND, Resta M, Rutigliano D, Tarantini L, Caldarella P. Cardiac arrest and ventricular fibrillation in a young man treated with capecitabine: case report and literature review. *Int J Cardiol* 2016;220:280-3.
241. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004;291:2441-7.
242. Jain M, Townsend RR. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:320-8.
243. Szmít S, Jarczák W, Zaucha JM, et al. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:791-9.
244. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1435-41.
245. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al.; Cardiovascular Toxicities Panel, Convened by the Angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:596-604.
246. Hasinoff BB. The cardiotoxicity and myocyte damage caused by small molecule anticancer tyrosine kinase inhibitors is correlated with lack of target specificity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;244:190-5.
247. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:632-4.
248. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013;119:648-55.
249. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Risk of arterial thromboembolic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: an up-to-date meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;92:71-82.
250. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:3466-73.
251. Lee YG, Lee E, Kim I, et al. Cisplatin-based chemotherapy is a strong risk factor for thromboembolic events in small-cell lung cancer. *Cancer Res Treat* 2015;47:670-5.
252. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al.; SOME Investigators. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2015;373:697-70.
253. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997;84:1099-103.
254. Akl EA, Kahale LA, Schünemann HJ. Association between perioperative low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin and clinical outcomes in patients with cancer undergoing surgery. *JAMA* 2015;313:1364-5.
255. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al.; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975-80.
256. Kakkar VV, Balibrea JL, Martínez-González J, Prandoni P; CANBESURE Study Group. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost* 2010;8:1223-9.
257. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, et al.; FAME Investigators. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006;4:2384-90.
258. Cui G, Wang X, Yao W, Li H. Incidence of postoperative venous thromboembolism after laparoscopic versus open colorectal cancer surgery: a meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013;23:128-34.
259. Khorana AA, Liebman RA, White RH, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cancer. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; ASCO Educational Book; 2008:240-8.
260. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008;149:323-33.
261. Lyman GH, Eckert L, Wang Y, Wang H, Cohen A. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis. *Oncologist* 2013;18:1321-9.
262. Hull R, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: the EXCLAIM study. *Ann Intern Med* 2010;153:8-18.
263. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012;9:e100127520.
264. Cavo M, Zamagni E, Cellini C, et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood* 2002;100:2272-3.
265. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2012;23:1672-9.
266. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001;98:1614-5.
267. Rajkumar SV, Blood E. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:2079-80.
268. Rajkumar SV, Jacobus S, Callender N, et al. Phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group [abstract]. *Clin Oncol* 2007;25(Suppl):968S.
269. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al.; International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-45.
270. Zangari M, Fink L, Zhan F, Tricot G. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:228-36.
271. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005;104:2822-9.
272. George D, Agnelli G, Fisher W, et al. Venous thromboembolism (VTE) prevention with semuloparin in cancer patients initiating chemotherapy: benefit-risk assessment by VTE risk in SAVE-ONCO [abstract]. *Blood* 2011;118:206.
273. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116:5377-82.
274. Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood* 2008;112:2703-8.
275. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med* 2012;7:291-2.
276. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33:654-6.
277. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52.
278. Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:1079-95.
279. Watson HG, Keeling DM, Laffan M, Campbell Tait R, Makris M; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on

aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol* 2015;170:640-8.

280. Farge D, Deboudeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11:56-70.

281. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD006649.

282. Van Doormaal FF, Raskob GE, Davidson BL, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: subgroup analysis of the Matisse clinical trials. *Thromb Haemost* 2009;101:762-9.

283. Akl EA, Kahale L, Barba M, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7):CD006650.

284. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al.; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.

285. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al.; CATCH Investigators. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:677-8.

286. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013;31:1357-70.

287. Deboudeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11:71-80.

288. Lee AY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood*. 2013;122:2310-7

289. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009;7:760-5.

290. Larsen TB, Nielsen PB, Skjøth F, Rasmussen LH, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *PLoS One* 2014;9:e114445.

291. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015;147:475-83.

292. Van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J, et al. Meta-analysis of the efficacy and

safety of new oral anticoagulants in patients with cancer and venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2014;12:1116-20.

293. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist* 2014;19:82-93.

294. Ylänen K, Poutanen T, Savikurki-Heikkilä P, Rinta-Kiikka I, Eerola A, Vettenranta K. Cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of the late effects of anthracyclines among long-term survivors of childhood cancer. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1539-47.

295. De Azambuja E, Ameye L, Diaz M, et al. Cardiac assessment of early breast cancer patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2015;51:2517-24.

296. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol* 2014;32:2159-65.

297. 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.

298. Goldhar HA, Yan AT, Ko DT, et al. The temporal risk of heart failure associated with adjuvant trastuzumab in breast cancer patients: a population study. *J Natl Cancer Inst* 2015;108.pii: djv301.

299. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2504-12.

300. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004;164:1965-76.

301. Ewer MS, Glück S. A woman's heart: the impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer* 2009;115:1813-26.

302. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *CA Cancer J Clin* 2010;60:194-201.

303. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS; Urologic Diseases in America Project. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110:1493-500.

304. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306:2359-66.

305. Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, et al. Quantifying observational evidence for risk

of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68:386-96.

306. 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.

307. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v277-82.

308. Xu J, Cao Y. Radiation-induced carotid artery stenosis: a comprehensive review of the literature. *Intervent Neurol* 2013;2:183-92.

309. Ron E, Brenner A. Non-malignant thyroid disease following a wide range of radiation exposures. *Radiat Res* 2010;174:877-88.

310. Berkman AM, Lakoski SG. Treatment, behavioral, and psychosocial components of cardiovascular disease risk among survivors of childhood and young adult cancer. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001891.

311. Phillips SM, Dodd KW, Steeves J, McClain J, Alfano CM, McAuley E. Physical activity and sedentary behavior in breast cancer survivors: New insight into activity patterns and potential intervention targets. *Gynecol Oncol* 2015;138:398-404.

312. Bower JE. Behavioral symptoms in breast cancer patients and survivors: fatigue, insomnia, depression, and cognitive disturbance. *J Clin Oncol* 2008;26:768-77.

313. Toledo E, Salas-Salvado J, Donat-Vargas C, et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:1752-60.

314. Demark-Wahnefried W, Rogers LQ, Alfano CM, et al. Practical clinical interventions for diet, physical activity, and weight control in cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2015;65:167-89.

315. Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EG, et al. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann Oncol* 2011;22:257-67.

316. Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients. An analysis of the medical literature. *J Clin Oncol* 2007;25:1832-43.

317. 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.

318. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med* 2011;27:17-26.

319. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5:224-37.

320. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jack-

son BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963;185:914-9.

321. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-86.

322. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.

323. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. In: Brink TL, ed. *Clinical gerontology: a guide to assessment and intervention*. New York, NY: Haworth Press, 1986:165-73.

324. Duthie E. Physiology of aging: relevance to symptom perceptions and treatment tolerance. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, eds. *Comprehensive geriatric oncology*. London: Harwood Academic Publishers, 1998:247-62.

325. Balducci L, Corcoran MB. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:193-212.

326. Wieland D, Ferrucci L. Multidimensional geriatric assessment: back to the future. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:272-4.

327. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology* 2000;14:221-7.

328. Balducci L, Ershler WB. Cancer and ageing: a nexus at several levels. *Nat Rev Cancer* 2005;5:655-62.

329. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. 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.

330. Hurria A. We need a geriatric assessment for oncologists. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:642-43.

331. Puts MT, Hardt J, Monette J, Girre V, Springall E, Alibhai SM. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1133-63.

332. Puts MT, Santos B, Hardt J, et al. An update on a systematic review of the use of geriatric assessment for older adults in oncology. *Ann Oncol* 2014;25:307-15.

333. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2595-603.

334. O'Donovan A, Mohile SG, Leech M. Expert consensus panel guidelines on geriatric assessment in oncology. *Eur J Cancer Care* 2015;24:574-89.

335. Linee guida AIOM, 15 luglio 2016. <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/1%2C413%2C1%2C#TopList> [ultimo accesso 29 dicembre 2016].

336. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol* 2015;26:288-300.

337. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One* 2014;9:e115060.

338. Hurria A, Wildes T, Blair SL, et al. Senior adult oncology, version 2.2014: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:82-126.

339. Gil-Gil MJ, Bellet M, Morales S, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel as primary chemotherapy in elderly or cardiotoxicity-prone patients with high-risk breast cancer: results of the phase II CAPRICE study. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151:597-606.

340. Trudeau ME, Clemons MJ, Provencher L, et al. Phase II multicenter trial of anthracycline rechallenge with pegylated liposomal doxorubicin plus cyclophosphamide for first-line therapy of metastatic breast cancer previously treated with adjuvant anthracyclines. *J Clin Oncol* 2009;27:5906-10.

341. Oki Y, Ewer MS, Lenihan DJ, et al. Pegylated liposomal doxorubicin replacing conventional doxorubicin in standard R-CHOP chemotherapy for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: an open label, single arm, phase II trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:152-8.

342. Audisio RA, Ramesh H, Longo WE, Zbar AP, Pope D. Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients. *Oncologist* 2005;10:262-8.

343. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery:

cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383-431.

344. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, Ko CY, Esnaola NF. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg* 2012;215:453-66.

345. Shapiro R, Barsul D, Segev L, et al. Pre-operative cardiac workup after anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. Is it really necessary? *Ann R Coll Surg Engl* 2011;93:127-12.

346. Scappaticci FA, Skillings JR, Scott NH, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232-9.

347. Schutz FA, Je Y, Azzi GR, et al. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroups outcomes. *Ann Oncol* 2011;22:1404-12.

348. Keefe D, Bowen J, Gibson R, Tan T, Okera M, Stringer A. Noncardiac vascular toxicities of vascular endothelial growth factor inhibitors in advanced cancer: a review. *Oncologist* 2011;16:432-44.

349. Hompes D, Ruers T. Review: incidence and clinical significance of bevacizumab-related non-surgical and surgical serious adverse events in metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:737-46.

350. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14-25.

351. Lenihan DJ, Cardinale D, Cipolla CM. The compelling need for a cardiology and oncology partnership and the birth of the International CardioOncology Society. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:88-93.

352. Lindenfeld J, Kelly PA. Developing a cardiology-oncology clinical practice guideline. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53:173-9.