

REPUBBLICA ITALIANA

Anno 72° - Numero 25

GAZZETTA  UFFICIALE
DELLA REGIONE SICILIANA

PARTE PRIMA

Palermo - Venerdì, 8 giugno 2018

SI PUBBLICA DI REGOLA IL VENERDI'

*Sped. in a.p., comma 20/c, art. 2,
l. n. 662/96 - Filiale di Palermo*

DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE: VIA CALTANISSETTA 2-E, 90141 PALERMO
INFORMAZIONI TEL. 091/7074930-928-804 - ABBONAMENTI TEL. 091/7074925-931-932 - INSERZIONI TEL. 091/7074936-940 - FAX 091/7074927
POSTA ELETTRONICA CERTIFICATA (PEC) gazzetta.ufficiale@certmail.regione.sicilia.it

ASSESSORATO DELLA SALUTE

DECRETO 25 maggio 2018.

Documento di indirizzo regionale “Percorso diagnostico terapeutico assistenziale in ambito cardio-oncologico”

DECRETI ASSESSORIALI

ASSESSORATO DELLA SALUTE

DECRETO 25 maggio 2018.

Documento di indirizzo regionale "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale in ambito cardio-oncologico".

L'ASSESSORE PER LA SALUTE

Visto lo Statuto della Regione;
Vista la legge istitutiva del Servizio sanitario nazionale n. 833 del 23 dicembre 1978;

Visto il decreto legislativo n. 502/92;

Vista la legge regionale n. 12 del 2 maggio 2007;

Vista la legge regionale 15 maggio 2000, n.10;

Vista la legge regionale 14 aprile 2009, n. 5 "Norme per il riordino del Servizio sanitario regionale";

Visto il D.P.C.M. 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza";

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 7 aprile 2006 "Approvazione del Piano sanitario nazionale 2006-2008", che individua gli obiettivi da raggiungere per attuare la garanzia costituzionale del diritto alla salute e degli altri diritti sociali e civili in ambito sanitario e, in particolare, il punto 4.4, che promuove il governo clinico quale strumento per il miglioramento della qualità delle cure per i pazienti e per lo sviluppo delle capacità complessive del S.S.N., allo scopo di mantenere standard elevati e migliorare le performance professionali del personale, favorendo lo sviluppo dell'eccellenza clinica;

Visto il Piano della salute 2011-2013, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana n. 32 del 29 luglio 2011, specificatamente capitolo 10 "Lotta ai tumori: obiettivi e azioni";

Vista l'Intesa della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano del 5 agosto 2014 adottata con D.M. del 2 aprile 2015 n. 70, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 127 del 4 giugno 2015 "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera", la quale prevede al capitolo 5 "Standard generali di qualità" l'implementazione di linee guida e la definizione di protocolli diagnostici terapeutici specifici;

Ravvisata l'opportunità di sviluppare ulteriori strategie d'intervento che, agendo sull'organizzazione e sull'appropriatezza clinica, investendo sulla valorizzazione delle risorse umane e professionali, determinino le condizioni per il miglioramento continuo della qualità dei servizi e dello stato di benessere della popolazione, nonostante il progressivo decremento del finanziamento complessivo del sistema sanitario e sociosanitario;

Considerato che l'analisi dei dati epidemiologici regionali ha permesso di evidenziare come i tumori per la loro elevata incidenza e gli ingenti costi diretti e indiretti, rappresentano anche per la Sicilia una patologia di estrema rilevanza socio-sanitaria consistente e crescente, nonché un nodo cruciale sia in termini di salute, sia in termini di spesa sanitaria;

Considerato, in particolare, che i tumori rappresentano in Sicilia la seconda causa di morte, superata soltanto dalle patologie cardio-vascolari; infatti, circa dodicimila decessi l'anno ascrivibili alla patologia tumorale configu-

rano una istanza di salute pubblica prioritaria nei confronti della quale è doveroso proporre, sviluppare e mettere in pratica le strategie necessarie all'ottimizzazione delle procedure di prevenzione primaria e secondaria ed assistenziali;

Considerato che numerosi studi hanno dimostrato che più precoce è l'intervento cardioprotettivo, minore sarà il rischio che si instauri uno scompenso cardiaco conclamato e maggiore sarà la possibilità di recupero del danno ed evitare esiti letali conseguenti alle terapie antitumorali;

Considerato che risulta utile una sorveglianza a lungo termine dei pazienti, al fine di prevenire e trattare le complicanze cardiovascolari tardive secondarie alla terapia antineoplastica; pertanto è necessario un attento monitoraggio basato non solo sui sintomi ma anche su una acquisizione seriata di dati biochimici, elettrocardiografici ed ecocardiografici, sia prima di iniziare il trattamento, che durante e successivamente al termine dello stesso;

Considerato che è stata sviluppata una nuova branca, quella della cardio-oncologia, con l'obiettivo di consentire una migliore gestione del paziente oncologico, attraverso la prevenzione ed il trattamento delle complicanze cardiovascolari secondarie alla terapia antineoplastica, riducendo, in tal modo, anche il rischio della sospensione di quest'ultima;

Ritenuto di definire ed implementare un Percorso diagnostico terapeutico assistenziale in ambito cardio-oncologico, coerente con la letteratura scientifica internazionale nonché validato e supportato dalle principali società scientifiche di settore, al fine di offrire agli operatori sanitari un documento quale utile guida nelle scelte applicative, per ottimizzare la continuità assistenziale del paziente oncologico;

Considerato che il Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) è uno strumento che consente di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui diverse specialità sono implicate nella presa in cura attiva e globale del paziente;

Considerata l'esigenza di favorire, in un'ottica dell'*Health Technology Assessment* (HTA), gli appropriati processi decisionali degli operatori che devono efficacemente applicare, nelle strutture e nei diversi setting assistenziali del S.S.R., gli interventi per ridurre la frequenza, ritardare l'epoca di comparsa e diminuire la gravità delle conseguenze invalidanti delle complicanze cardiovascolari secondarie alla terapia antineoplastica;

Viste le risultanze del gruppo di lavoro istituito dal dirigente generale del Dipartimento per le attività sanitarie e osservatorio epidemiologico (DASOE), con nota prot. n. 72605 del 24 settembre 2015 e successive integrazioni, al quale hanno partecipato le società scientifiche di settore, il cui documento di indirizzo conclusivo intende mettere a disposizione degli operatori sanitari uno strumento per la gestione pratica e integrata del Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) in ambito cardio-oncologico per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari secondarie alla terapia antineoplastica;

Ritenuto di approvare tale documento di indirizzo regionale "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale in ambito cardio-oncologico" elaborato dal gruppo di lavoro regionale;

Decreta:

Art. 1

È approvato il documento di indirizzo regionale "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale in ambito cardio-oncologico", afferente alla materia dell'*Health Technology Assessment (HTA)*, volto a prevenire e ridurre le complicanze cardiovascolari secondarie alla terapia antineoplastica, allegato al presente decreto.

Art. 2

Tutte le Aziende sanitarie pubbliche e private accreditate devono adottare i provvedimenti necessari per dare attuazione alle indicazioni contenute nel documento regionale di cui all'art. 1 attraverso:

- costituzione di un gruppo di lavoro aziendale multidisciplinare per l'attuazione e l'implementazione del documento;
- formalizzazione ed adozione di un documento aziendale per l'effettiva applicazione del presente documento;
- monitoraggio dell'effettiva applicazione del docu-

mento di indirizzo regionale tramite lo schema di indicatori contenuto nello stesso e relativa reportistica;

- conduzione di audit clinico-organizzativo;
- organizzazione di corsi volti a formare adeguatamente personale sanitario che possa far parte di team dedicati, al fine di offrire un elevato standard di cura.

Art. 3

Si fa obbligo ai Direttori generali delle Aziende sanitarie e ospedaliere pubbliche e private accreditate della Regione di porre in essere tutti gli interventi necessari per la corretta applicazione delle presenti disposizioni.

Le misure adottate dalle Direzioni Aziendali, al fine di dare attuazione ai percorsi previsti dal presente documento, saranno oggetto di monitoraggio da parte dell'Assessorato regionale della salute.

Il presente decreto è pubblicato nel sito istituzionale dell'Assessorato della salute e nella *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana.

Palermo, 25 maggio 2018.

RAZZA

COPIA TRATTA DAL SITO UFFICIALE DELLA REGIONE SICILIANA
NON VALIDA PER LA COMMERCIALIZZAZIONE



REGIONE SICILIANA
ASSESSORATO DELLA SALUTE
DIPARTIMENTO PER LE ATTIVITA' SANITARIE E OSSERVATORIO EPIDEMIOLOGICO
SERVIZIO 8 "QUALITA', GOVERNO CLINICO E SICUREZZA DEI PAZIENTI"

DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE

"Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in ambito Cardio-Oncologico"

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in ambito Cardio-Oncologico

Gruppo di Lavoro multidisciplinare

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di lavoro multidisciplinare, composto dai rappresentanti delle principali Società Scientifiche ed esperti del settore coinvolti nella gestione clinica assistenziale dei pazienti affetti da tumori, che hanno contribuito a sviluppare in maniera sinergica i vari aspetti clinici-assistenziali che caratterizzano il presente PDTA (Associazione Nazionale Medici Cardiologici Ospedalieri [ANMCO], Società Italiana di Cardiologia [SIC], Società Italiana Cardiologia Ospedalità Accreditata [SICOA], Società Italiana di Cardiologia Pediatrica e delle Cardiopatie Congenite (SICP) Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP), Associazione Italiana di Radioterapia ed Oncologia Clinica (AIRO), Società Italiana di Ematologia (SIE), come di seguito riportato.

Per l'Assessorato della Salute:

Giovanni De Luca (Coordinatore) - Servizio 8 "Qualità, Governo clinico e Sicurezza dei pazienti" Dipartimento per le Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico

Giuseppe Murolo - Servizio 8 "Qualità, Governo clinico e Sicurezza dei pazienti" Dipartimento per le Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico

Salvatore Scondotto - Servizio 9 "Sorveglianza ed Epidemiologia Valutativa" Dipartimento per le Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico

Componenti esterni:

Vincenzo Adamo	AIOM - AO "Papardo" Messina
Innocenzo Bianca	ANMCO - ARNAS "Garibaldi" Catania
Roberto Bordonaro	AIOM - ARNAS "Garibaldi" Catania
Scipione Carerj	SIC - AOU Policlinico "G.Martino" Messina
Calogero Comparato	SICP - ARNAS "Civico" Palermo
Paolo D'Angelo	AIEOPO - ARNAS "Civico" Palermo
Michele Gulizia	ANMCO - ARNAS "Garibaldi" Catania
Carmelo Iacono	AIOM Oncologo
Giuseppe Miranda	SICOA - Casa di Cura "Noto Pasqualino" Palermo
Giuseppina Novo	SIC - AOU Policlinico "P.Giaccone" Palermo
Stefano Pergolizzi	AIRO - AOU Policlinico "G.Martino" Messina
Antonio Russo	AIOM - AOU Policlinico "P.Giaccone" Palermo
Giuseppe Sansotta	AIRO - AOU Policlinico "G.Martino" Messina
Sergio Siragusa	SIE - AOU Policlinico "P.Giaccone" Palermo

1. INTRODUZIONE

Il paziente affetto da neoplasie solide e del sangue è un soggetto dalla delicata gestione, sia dal punto di vista clinico che dal punto di vista psicologico. Nel corso degli anni, con l'avanzare della ricerca in ambito oncologico, la tossicità cardiaca da agenti antitumorali ha rappresentato una problematica crescente. Essa può avere manifestazioni cliniche molteplici e potenzialmente fatali, tra cui l'insufficienza cardiaca acuta, l'ischemia di distretti vascolari multipli, il tromboembolismo venoso, l'ipertensione arteriosa, il prolungamento dell'intervallo QT e le aritmie cardiache. Per tale motivo è stata sviluppata una nuova branca, quella della Cardio-Oncologia, con l'obiettivo di consentire una migliore gestione del paziente oncologico ed ematologico, attraverso la prevenzione ed il trattamento delle complicanze cardiovascolari secondarie alla terapia antineoplastica, riducendo, in tal modo, anche il rischio che quest'ultima possa essere sospesa.

E' possibile ottenere ciò evitando che il danno subclinico evolva e determini l'insorgenza di una malattia clinicamente manifesta. Numerosi studi, infatti, hanno dimostrato che più precoce è l'intervento cardioprotettivo, minore sarà il rischio che si instauri uno scompenso cardiaco conclamato e maggiore sarà la possibilità di recupero del danno. Utile, inoltre, risulta una sorveglianza a lungo termine dei pazienti al fine di prevenire e trattare le complicanze tardive.

Pertanto è necessario un attento monitoraggio basato non solo sui sintomi ma anche su un'acquisizione seriata di dati biochimici, elettrocardiografici ed ecocardiografici prima di iniziare il trattamento, durante ed anche dopo il termine dello stesso.

Nell'ambito dello sviluppo e miglioramento delle attività di pianificazione e programmazione sanitaria regionale e in un'ottica di **Health Technology Assessment (HTA)**, il presente documento si ritiene, dunque, necessario affinché possa essere definito il miglior percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) del paziente cardio-oncologico che afferisce presso le Strutture del SSR. Il documento, quindi, è nato dall'esigenza di identificare spazi di miglioramento dei percorsi di gestione del paziente cardio-oncologico sulla base dei principi di centralità del paziente, miglioramento della qualità, outcome, sostenibilità economica e di orientare i processi decisionali degli operatori.

OBIETTIVI DEL PDTA

L'obiettivo principale del PDTA cardioncologico è, dunque, quello di fornire un'assistenza cardiologica mirata ai pazienti affetti da cancro, sottoposti a trattamenti cardiotossici, garantendo un approccio integrato, uniforme ed omogeneo in tutto il territorio regionale. Ciò si traduce nella realizzazione di un programma di sorveglianza che preveda la stratificazione del rischio

cardiovascolare del singolo paziente neoplastico, una strategia di prevenzione, un'identificazione precoce dell'eventuale danno cardiovascolare e successivo trattamento dello stesso. Tale documento si propone, dunque, di fornire uno strumento utile che serva da guida per l'appropriata gestione di tali pazienti nell'ambito cardio-oncologico regionale. A tal fine verrà, in primo luogo, effettuata una descrizione approfondita delle possibili complicanze attese a seconda dell'impiego dei diversi agenti anti-tumorali e del trattamento radioterapico. Dunque, in tale documento verranno esposte le strategie clinico-assistenziali da attuare in tali pazienti, attraverso una precisa descrizione di strumenti, modalità e tempi previsti.

DESTINATARI DEL DOCUMENTO

Il presente documento è rivolto alle diverse figure professionali coinvolte nell'assistenza del paziente oncologico, ematologico e oncoematologico pediatrico dunque agli specialisti cardiologi, cardiologi pediatri, ematologi, oncologi, oncoematologi pediatri e radioterapisti sia ospedalieri che territoriali, ai medici di Medicina Generale, e agli infermieri coinvolti nei percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali di questi pazienti.

2. EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI E COSTI SANITARI IN AMBITO CARDIONCOLOGICO NELLA REGIONE SICILIANA

Ogni anno in Sicilia vengono diagnosticati in media 22.667 casi di tumori escluso la pelle di cui 12.183 (53,7%) casi fra i maschi e 10.484 (46,3%) casi fra le femmine sull'intera popolazione siciliana.

Nell'arco dell'intero periodo 2003-2011 tra gli uomini le sedi tumorali più frequenti sono risultate la prostata (16.236 nuovi casi pari al 16,8% di tutti i tumori), il polmone (15.141 casi, con il 15,7%), la vescica (12.981 nuovi casi pari al 13,5%) e il colon-retto (12.499 casi, 13,0%).

Per le donne, invece, le sedi tumorali più frequenti risultano la mammella (con 23.386 nuove diagnosi ed una percentuale del 28,7%), il colon-retto (10.861 casi 13,3%), la tiroide (5.369 casi 6,6%) e il corpo dell'utero (4.391 nuovi casi pari al 5,4%).

L'incidenza nelle età fino alla fascia 55-64 anni, risulta più elevata per le donne a causa del tumore della mammella, mentre si ha un'inversione di tendenza a sfavore degli uomini nelle fasce di età più avanzate a causa del tumore della prostata e del polmone.

In media il tasso di incidenza (standardizzato sulla popolazione europea) per il totale dei tumori (esclusi la cute non melanoma), è tra gli uomini più basso del 14% al Centro e del 20% al Sud rispetto al Nord e del 10% al Centro e del 19% al Sud per quanto riguarda le donne.

In Sicilia, in media annualmente in base alle stime AIRTUM, si contano quasi 166.000 soggetti con pregressa diagnosi di tumore in qualsiasi sede (escluso la pelle non melanoma) pari a oltre il 3,0% dell'intera popolazione siciliana. Tale numero è in continua crescita per svariati fattori tra i quali l'invecchiamento della popolazione, la diffusione degli screening per la diagnosi precoce di alcuni tumori (mammella, colon-retto, cervice uterina, ecc.), e i miglioramenti nella sopravvivenza dal momento della diagnosi di tumore.

La sede a maggiore frequenza di casi prevalenti per gli uomini è la vescica, seguita dalla prostata, dal colon-retto e dal polmone. Nelle donne le sedi a maggiore prevalenza sono risultate la mammella, seguita dal il colon-retto, dalla tiroide e dal corpo dell'utero.

Ogni anno in Sicilia 12.432 persone muoiono a causa di una patologia oncologica. Il 58% dei decessi per tumori maligni si osserva negli uomini mentre il 42% nelle donne. Tuttavia la mortalità per tumore in Sicilia si mantiene costantemente al di sotto della media nazionale.

Le cause principali di mortalità tumorale sono rappresentate nell'uomo dal tumore polmonare che rappresenta oltre un quarto dei decessi per neoplasia nei maschi (26,7%) e nella donna dal tumore della mammella (18,3%). Ai primi posti in entrambi i sessi si evidenziano i tumori del colon (uomini 9,4%; donne 11,6%), del fegato (uomini 8,1%, donne 8,4%) e nell'uomo della prostata (seconda causa di decesso con il 10,3%).

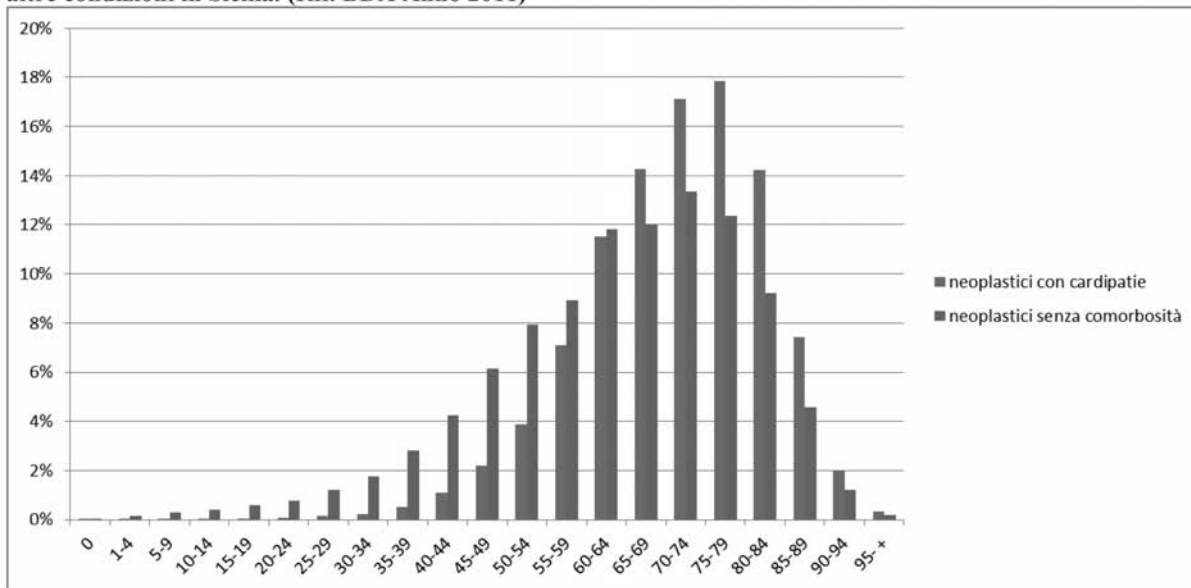
La patologia oncologica e con neoplasie ematologiche determina ogni anno in Sicilia una media (triennio 2011-2013) di 40.348 ricoveri ordinari di cui il 55% negli uomini e il 45% nelle donne. Tra le principali sedi, i ricoveri ordinari per il tumore della vescica sono in media 5.021, di cui l'84% nel sesso maschile e il 16% in quello femminile; 4.262 per il colon e il retto (54% negli uomini e 46% nelle donne), 3.565 per tumore maligno della mammella, 2.870 per il polmone, di cui il 78% negli uomini e il 22% nelle donne ed il resto per le altre categorie.

Particolarmente rilevante è il dato di mobilità: il 12% dei ricoveri tra gli uomini e l'11% tra le donne avviene fuori regione mentre il 20% si verifica fuori l'ASP di residenza.

I soggetti portatori di diagnosi oncologica o con neoplasie ematologiche (escluso la pelle non melanoma) che hanno fatto ricorso a prestazioni assistenziali (ospedaliere, specialistiche o farmaceutiche) sono in media 126.000/anno. Tra questi numerosi sono pazienti con co-morbilità: in particolare circa ¼ (24%) presenta anche con patologie cardio-vascolari (18.869, di cui 10.342 maschi e 8.527 femmine, di età) (fonte: BDA).

L'andamento per età di tale gruppo è riportato in fig. 1 e mostra un aumento a partire dalla quinta decade.

Figura 1 Distribuzione per classi di età e per sesso nei soggetti neoplastici con patologie cardiovascolari e senza altre condizioni in Sicilia. (Rif. BDA Anno 2011)



La spesa sanitaria complessiva per assistere tali soggetti (portatori di patologia neoplastica e con patologie cardiovascolari) è stata il 14% del valore totale per l'assistenza oncologica (108.984.837 euro) (fonte: BDA). Di questa i $\frac{3}{4}$ (81.597.336 euro) è legata a ospedalizzazione, mentre il 13 % (14.292.273 euro) per l'assistenza specialistica e 12 % (13.095.228 euro) per la farmaceutica.

La Spesa procapite di questi assistiti è stata di 5.777 € , di cui il 75 % (4.326 euro) per Spesa Ospedaliera, il 13% (758 euro) per Spesa Specialistica e il 12% (694) euro per Spesa Farmaceutica. Tale spesa è complessivamente superiore di 1.089 euro rispetto ai pazienti oncologici/ematologici senza alcuna comorbidità (circa il 23% più alta) ed in particolare di oltre 1/3 (36%) per ospedalizzazione (1.144 euro) mentre è inferiore per assistenza specialistica e farmaci.

E' possibile stimare che tra i soggetti censiti dalla BDA con diagnosi oncologica ma senza condizioni cardiovascolari concomitanti (106.583) il 46 % (44.257) richiede assistenza anche per queste ultime nell'arco dell'anno successivo. Di questi una quota potrebbe essere legato alle terapie oncoematologiche convenzionali ed innovative spesso cardiotossiche.

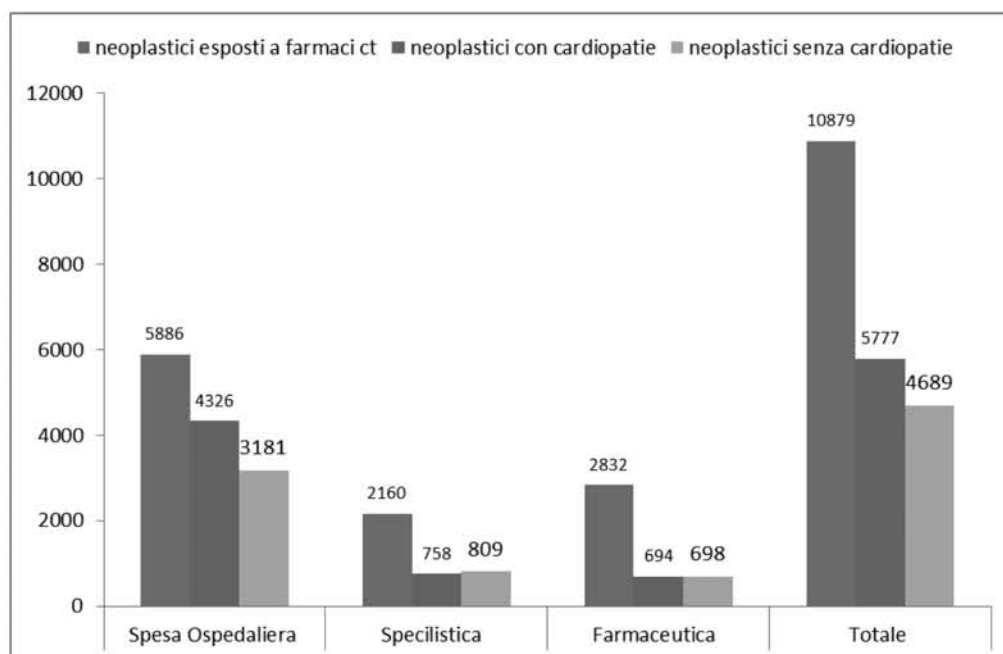
In particolare circa 5% (2.678) ha assunto nell'anno precedente almeno un farmaco oncologico tra quelli in uso nel periodo in esame.

Nel 2012 la spesa sanitaria complessiva relativa alla terapia anti-neoplastica di tali soggetti è stata di 29.132.963 €, e in particolare la spesa pro capite è di 10.879 €, di cui circa la metà il 54 %

(5.886 euro) per Spesa Ospedaliera, il 20 % (2.160 euro) per Spesa Specialistica e il 26 % (2.832) euro per Spesa Farmaceutica.

La differenza della spesa procapite tra i soggetti neoplastici con cardiopatie e i soli soggetti neoplastici è di 1.145 euro e in particolare la differenza con quelli che hanno ricevuto almeno una somministrazione dei farmaci in esame è di 6.190 euro, anche possibilmente in ragione della differente complessità dei tre gruppi in esame.

Figura 2 Confronto Spesa procapite in soggetti con diagnosi oncologica e di cardiopatia, soggetti con sola diagnosi oncologica e soggetti esposti a farmaci antineoplastici cardiотossici.



3. CARDIOTOSSICITA'

La cardiотossicità (CTX) da farmaci anti-tumorali può manifestarsi in corso di trattamento, immediatamente dopo (entro giorni/settimane), o anche dopo un lungo periodo dal completamento della terapia, determinando un danno che può riguardare le diverse componenti del sistema cardiovascolare: cardiomiociti, pericardio, sistema coagulativo e vasi. I meccanismi mediante i quali si instaura il danno cardiaco appaiono, inoltre, differenti tra i vari agenti antineoplastici. Gli agenti chemioterapici, tra questi il principale trattamento è rappresentato dalle antracicline, esercitano un effetto citотossico responsabile del danno miocardico, che appare di solito irreversibile e correlato alla dose cumulativa (**danno cardiaco trattamento-correlato di tipo I**). Di contro, gli agenti a bersaglio molecolare, colpendo specifici targets presenti anche sulle cellule del sistema cardiovascolare, possono determinare ipertensione arteriosa, aritmie cardiache e disfunzione ventricolare, che, tuttavia, sono solitamente reversibili, non sono correlati alla dose cumulativa del farmaco e si associano ad alterazioni funzionali, non morfostrutturali, a carico dei

cardiomiociti (**danno cardiaco trattamento-correlato di tipo II**). Sono tuttavia in corso studi sperimentali che dimostrano come la reversibilità o irreversibilità del danno cardiovascolare non si possa separare così nettamente, poiché si sono evidenziati dagli studi effetti tossici irreversibili legati all'uso della target-therapy e, al contrario, reversibili delle antracicline se il danno viene precocemente identificato.

CARDIOTOSSICITA' DA ANTRACICLINE.

Le antracicline (ANT) sono molecole chemioterapiche di vecchia generazione che hanno consentito il raggiungimento di risultati molto soddisfacenti in termini di regressione della malattia e, in molteplici casi, anche di guarigione completa di tumori solidi e di neoplasie ematologiche, in particolar modo i linfomi. Infatti oltre l'80% di pazienti affetti da Linfomi Non Hodgkin (LNH), può ottenere una remissione completa con antracicline se combinate con l'utilizzo dell'immunoterapia. L'utilizzo di tali farmaci però è gravato da un corredo di effetti collaterali non indifferente, tra cui molto temuta è la cardiotoxicità. Tali farmaci inducono infatti un danno miocardico diretto attraverso l'inibizione della topoisomerasi-2 β con conseguente stress ossidativo e danno nucleare dei cardiomiociti. I dati cumulativi di più studi retrospettivi dimostrano che il 15% dei pazienti trattati con ANT presenta una riduzione media del 25% della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) entro un mese dal termine della chemioterapia; di questi l'11% sviluppa già un'insufficienza cardiaca franca, mentre il 20% dopo 5 anni di follow up. Negli anni è stata definita per tale motivo una dose cumulativa massima, superata la quale il rischio di CTX aumenta notevolmente. Purtroppo, un comportamento terapeutico prudentiale con una stretta sorveglianza della dose nell'utilizzo delle ANT non garantisce l'annullamento del rischio di conseguenze dannose e patogene del farmaco. La CTX da ANT infatti può comparire, seppure in una percentuale limitata di casi, anche in pazienti che abbiano assunto dosi cumulative molto basse. Questa evidenza sembra vanificare l'osservanza del limite superiore della dose cumulativa e testimonia una grande variabilità individuale nella tollerabilità delle ANT. Per tale motivo sono stati approntati nuovi composti, analoghi del capostipite delle ANT, la doxorubicina, quali l'epirubicina (EPI), meno cardiotossica e, pertanto, somministrabile a dosi cumulative superiori (fino a 1000 mg/m² vs i 450 mg/m² della doxorubicina). Superata la dose cumulativa di 1000 mg/m² di EPI, la cardiotoxicità può essere rilevata nel 16-35% dei pazienti. Inoltre, sono state anche sviluppate molecole liposomiali (in liposoma peghilato o non peghilato) di efficacia comparabile, ma dotate di minore CTX. L'utilizzo di sostanze chelanti il ferro, quali il Dexrazoxane, non ha dato i risultati sperati e le valutazioni più recenti tendono a ridimensionare l'utilità di questi farmaci. Dagli studi inoltre si è evidenziato come, ancor prima che un danno clinico, tali farmaci determinino un danno subclinico; questa consapevolezza ha acuito la necessità di identificare parametri bio-umorali e/o strumentali, con lo scopo di riconoscerne i segni più precoci e, inoltre, di identificare il sottogruppo

di pazienti a più elevata sensibilità cardiotossica. La prevenzione del danno da ANT ha assunto oggi, alla luce dei dati scientifici ormai consolidati in letteratura, particolare importanza, se si tiene conto del fatto che nei pazienti che guariscono o che ottengono un effetto palliativo importante, la disfunzione cardiaca prefigura, oltre l'incremento del rischio cardiovascolare, un peggioramento permanente della qualità di vita.

CARDIOTOSSICITÀ DA AGENTI ANTI-HER2.

Tale classe di farmaci colpisce selettivamente l'*human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) e comprende: anticorpi monoclonali, quali trastuzumab e pertuzumab, un inibitore delle tirosin-chinasi, lapatinib, e un anticorpo monoclonale coniugato, trastuzumab-emtansine (T-DM1).

Il **trastuzumab**, che rappresenta il capostipite di questo tipo di farmaci, è stato approvato per il trattamento del carcinoma mammario HER2+, nel setting adiuvante e metastatico, e del carcinoma gastrico avanzato/metastatico HER2+, ed è tra i più noti agenti a bersaglio molecolare associato ad un incrementato rischio di danno cardiaco. Sebbene dagli studi preclinici non fosse emersa alcuna correlazione tra uso del farmaco e danno cardiaco, in uno studio pilota di fase III una significativa proporzione di pazienti aveva sviluppato CTX sia in termini di riduzione della FEVS sia in termini di insufficienza cardiaca congestizia. Dal momento che la CTX era un evento avverso inatteso, gli studi iniziali non prevedevano una selezione delle pazienti sulla base dei fattori di rischio cardiovascolari, né era previsto un monitoraggio cardiaco. Negli studi più recenti, l'adeguata selezione delle pazienti, il monitoraggio cardiaco stretto e l'uso non concomitante delle ANT con il trastuzumab, ha fatto sì che l'incidenza degli eventi avversi cardiaci registrati fosse inferiore: ~5% delle pazienti ha sviluppato una disfunzione sistolica di qualsiasi grado e solo l'1% una insufficienza cardiaca congestizia sintomatica. Gli studi a lungo termine hanno dimostrato che la CTX da trastuzumab è parzialmente reversibile dopo la sospensione del trattamento. Il trattamento con regimi trastuzumab-*based* si associa ad un incremento del rischio di insufficienza cardiaca cronica 5-10 volte superiore ai soli regimi chemioterapici. Potenziali fattori di rischio sono rappresentati da bassa FEVS prima del trattamento, pregresse cardiopatie, età avanzata, pregressa radioterapia in regione toracica, oltre alla presenza di fattori di rischio cardiovascolari (fumo, dislipidemia, ipertensione, diabete mellito ed obesità).

Il trastuzumab induce un danno cardiaco reversibile, dose-indipendente e non si associa a cambiamenti ultrastrutturali a carico dei cardiomiociti (danno tipo II); clinicamente si manifesta, nella maggior parte dei casi, con una riduzione asintomatica della FEVS, con successivo ripristino della normale funzione di pompa alla sospensione del trattamento. La CTX da trastuzumab è legata all'inibizione della via di segnale di HER2 che, oltre ad essere iper-attivata nel 20-25% dei

carcinomi mammari, risulta implicata fisiologicamente a livello cardiaco. HER-2 infatti, in presenza del suo ligando, neuregulina-1, attiva la cascata di segnale di ERK-MAPK e PI3K-Akt, promuovendo in tal modo un programma cardioprotettivo, la cui interruzione può avere quindi un effetto dannoso sui miocardiociti. Pertanto i farmaci anti-HER2 si associano a disfunzione miocardica piuttosto che a un danno cardiaco legato alla distruzione dei miociti, come avviene per le ANT.

Si è visto come l'uso concomitante di trastuzumab ed ANT si associa ad un incremento considerevole del danno cardiaco indotto. L'analisi dello studio BCIRG-006 dimostra che l'incidenza di scompenso cardiaco di classe NYHA III-IV è stato 5.1-volte maggiore nel braccio di trattamento contenente ANT (sequenziali o concomitanti al trastuzumab) rispetto a quello antracicline-free, con una riduzione della FEVS >10% nel 18.6% vs. 9.4%, rispettivamente. Come già visto in precedenza, le ANT determinano un danno su base ossidativa a livello del cardiomiocita, pertanto in assenza del trastuzumab, i miocardiociti danneggiati andrebbero incontro a processi riparativi, che possono durare anche molti mesi; nel caso in cui, invece, venisse utilizzato il trastuzumab i cardiomiociti, non sfruttando tali meccanismi, andrebbero incontro a morte cellulare.

Pertuzumab è una molecola simile al trastuzumab, ma che agisce su un dominio differente del recettore HER2. Nello studio registrativo di fase III CLEOPATRA, non è stato associato ad un incremento significativo, rispetto alla combinazione trastuzumab-docetaxel, di eventi avversi cardiaci, nelle donne affette da carcinoma della mammella HER2+ metastatico in I linea.

Diverso è il meccanismo attraverso cui espleta la sua azione **lapatinib**, un inibitore tirosin-chinasico in grado di inibire contemporaneamente EGFR e HER2. Questo è stato approvato nel trattamento del carcinoma mammario HER2+ in associazione alla capecitabina o al letrozolo. Rispetto al trastuzumab, il lapatinib è associato ad un rischio di CTX notevolmente inferiore. Una pooled analysis di 44 studi (n = 3.689 pazienti) di fase I-III ha riportato un profilo di *safety* cardiaca accettabile, infatti solo l'1,6% delle pazienti ha sviluppato una riduzione della FEVS $\geq 20\%$ e solo lo 0.2% uno scompenso cardiaco sintomatico. La differenza percentuale di tossicità cardiaca tra lapatinib e trastuzumab può essere in parte spiegata dal differente meccanismo d'azione.

Di ultima generazione è **Trastuzumab-emtansine (T-DM1)**, approvato nel trattamento del carcinoma mammario HER2+ metastatico. Nello studio registrativo di fase III EMILIA l'incidenza di eventi avversi cardiaci è stata relativamente bassa, con solo l'1,7% delle pazienti che ha sviluppato una riduzione della FEVS al di sotto del 50% o una riduzione di almeno il 15% rispetto al baseline.

CARDIOTOSSICITA' DA AGENTI ANTI-ANGIOGENETICI.

L'inibizione della neo-angiogenesi tumorale rappresenta una delle strategie antitumorali più efficaci nel contrasto della crescita e della diffusione tumorale. E' per tale motivo che nel corso degli anni sono state sviluppate svariate molecole che agiscono sul pathway attivato dall'interazione del *vascular endothelial growth factor* (VEGF) con il suo recettore VEGFR. Distinguiamo due tipi principali di molecole: anticorpi monoclonali quali ad esempio bevacizumab e ramucirumab, ed inibitori delle tirosin-chinasi, multi-chinasici, in grado di inibire più di un target molecolare tra i quali ad esempio sunitinib, sorafenib, regorafenib; a queste si aggiungono svariate altre molecole che sono state sviluppate negli ultimi anni, tra cui Aflibercept, un VEGF-trap. Il VEGF gioca un ruolo importante nel mantenimento dell'integrità vascolare; il blocco della via a partenza dal VEGF può associarsi a diversi eventi avversi quali ipertensione, trombosi ed emorragie. L'impiego, infatti di agenti anti-angiogenetici da soli o in associazione alla chemioterapia può associarsi ad un incremento del rischio di **eventi tromboembolici arteriosi e venosi**.

Il bevacizumab, che inibisce il VEGF-A, il più importante fattore pro-angiogenetico, rappresenta il capostipite di questa classe di farmaci, esplica azione antitumorale associata all'attività anti-angiogenetica ed è attualmente approvato nel trattamento di numerosi tumori solidi. Gli eventi avversi di tipo cardiovascolare associati all'utilizzo di Bevacizumab possono essere variabili, come già visto: insufficienza cardiaca, tromboembolismo arterioso e venoso, ipertensione arteriosa. L'**ipertensione arteriosa** rappresenta la più frequente tossicità cardiovascolare da bevacizumab con un'incidenza variabile nei trials clinici (4-35%). Il meccanismo mediante il quale il bevacizumab causa ipertensione arteriosa si correla alla riduzione dei livelli di ossido nitrico (NO) con conseguente vasocostrizione periferica, alla riduzione dei livelli di PAI-1 (plasminogen-activator inhibitor 1) e alla rarefazione microvascolare. Lo sviluppo di ipertensione arteriosa sembra essere influenzato dalla dose del farmaco, dalla durata del trattamento, dalla patologia di base (maggiore rischio nei pazienti affetti da carcinoma renale) e dalla suscettibilità individuale (ipertensione arteriosa pre-esistente, specifici polimorfismi genici di VEGF). L'insufficienza cardiaca ha un'incidenza relativamente bassa (1.6%-4%) ed è legata ad una ipertensione arteriosa non controllata, oltre che alla inibizione della via di segnale VEGF/VEGFR. Peraltro, il rischio di insufficienza cardiaca cronica sembra essere maggiore nei pazienti già sottoposti a trattamento chemioterapico a rischio cardiotossico o che abbiano già ricevuto un trattamento radiante sul mediastino. Una pooled analysis di 5 trials clinici randomizzati, in cui il bevacizumab è stato associato alla chemioterapia convenzionale, ha riportato un incremento dell'incidenza di eventi tromboembolici arteriosi rispetto alla sola chemioterapia. L'uso del bevacizumab si associa inoltre ad un incremento del rischio anche di eventi tromboembolici venosi, con un rischio relativo pari a 1.33.

L'ipertensione arteriosa rappresenta un evento avverso comune anche per gli altri agenti ad attività anti-angiogenetica (TKI), quali ad esempio sorafenib e sunitinib, che si associano allo sviluppo di ipertensione arteriosa in circa il 23.4% (5.7% di grado G3-4) e 21.6% (6.8% di grado G3-4) rispettivamente dei casi.

Anche l'insufficienza cardiaca può manifestarsi in corso di trattamento con i TKI attualmente approvati. Il sunitinib, approvato nel trattamento del carcinoma renale e del GIST, ad esempio, può associarsi a riduzione della FEVS, che negli studi di fase III si è attestata intorno al 10% (2-3% di grado ≥ 3). Il meccanismo di danno è legato ad un effetto *off-target* del farmaco che è in grado di inibire oltre ai recettori della famiglia VEGFR anche i recettori per il *platelet derived growth factor* (PDGF, PDGFR- α e PDGFR- β), la cui iperespressione è associata ad incrementata sopravvivenza dei cardiomiociti. La reale incidenza del danno cardiaco da inibitori tirosin-chinasici è tuttavia sottostimata, dal momento che un monitoraggio cardiaco intensivo in pazienti trattati con sorafenib e sunitinib può rivelare la presenza di un evento cardiaco nel 33.8% dei casi, anomalie elettrocardiografiche nel 40.5%, con necessità di ricorrere ad un trattamento specifico nel 9.4%.

Il rischio di eventi tromboembolici appare invece relativamente basso con sunitinib e sorafenib.

Tra gli inibitori tirosin-chinasici vi è anche il **regorafenib**, che trova indicazione nel trattamento del carcinoma del colon retto e nei GIST metastatici a fallimento delle linee di trattamento convenzionali. Strutturalmente correlato al sorafenib, ma con differente attività inibitrice a carico delle chinasi bersaglio, può associarsi ad eventi avversi di tipo cardiovascolare in una percentuale significativa di pazienti: in particolare, negli studi registrativi GRID e CORRECT, l'impiego del regorafenib è stato associato ad ipertensione arteriosa nel 28-43% (G3-4: 7-27%) e ad eventi tromboembolici nel 2% dei casi circa.

CARDIOTOSSICITA' DA ALTRI FARMACI A BERSAGLIO MOLECOLARE.

L'impiego degli **inibitori del gene BRAF** ha cambiato la storia naturale del melanoma maligno avanzato/metastatico BRAF-mutato. Il **vemurafenib** è stato il primo inibitore di BRAF. Si tratta di un inibitore in grado di inibire potentemente alcune isoforme mutate di BRAF, in particolare BRAF_{V600E}, ma che mostra attività in vitro nei confronti di altre chinasi. Recentemente, il vemurafenib ha mostrato un importante effetto nel trattamento della Leucemia a Cellule Capellute (Hairy Cell Leukemia – HCL) refrattaria/resistente alla terapia standard.

L'impiego di vemurafenib è stato associato a prolungamento dell'intervallo QT: in un ampio studio di fase IV (3.222 pazienti con melanoma metastatico arruolati in 44 Paesi), vemurafenib è associato nel 10% dei casi a prolungamento dell'intervallo QT (nel 2% dei casi con un QTcF >500 ms). Vemurafenib può inoltre dare ipertensione arteriosa nel 6% dei pazienti (G3-4 nel 2% dei

casi). Un altro inibitore di BRAF è il **dabrafenib**, utilizzato da solo o in associazione all'inibitore di MEK, trametinib. Nello studio registrativo BREAK-3 non è stata riportata una significativa tossicità cardiovascolare secondaria all'uso di dabrafenib in monoterapia, tuttavia l'impiego in associazione all'inibitore di MEK trametinib è stato associato ad un incremento del rischio di sviluppare eventi avversi cardiovascolari, ed in particolare ipertensione arteriosa (22% vs. 14% di ogni grado; 4% vs. 5% di grado G3-4) e riduzione della FEVS (4% vs. 2% di qualsiasi grado; <1% di grado G3-4 per entrambi).

Un'altra classe di inibitori a bersaglio molecolare specifico è rappresentata dagli **inibitori di ALK** (*anaplastic lymphoma kinase*), il cui utilizzo è stato associato alla comparsa di disturbi del ritmo. Il **crizotinib** è il primo inibitore di ALK approvato nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato/metastatico con traslocazione di ALK, pretrattato. Recentemente, il crizotinib è stato usato con successo per il trattamento di salvataggio dei linfomi anaplastici a grandi cellule ALK-positivi recidivati/refrattari.

La riduzione della frequenza cardiaca è un evento comune nei pazienti trattati con crizotinib, con la comparsa di una bradicardia sinusale nel 5% dei pazienti. Un'analisi retrospettiva dei pazienti arruolati negli studi di fase I e II presso la University of California Irvine Medical Center ha riportato un decremento medio di 26.1 battiti per minuto (bpm) rispetto alla frequenza cardiaca pretrattamento con la comparsa nel 69% dei pazienti di almeno un episodio di bradicardia sinusale (FC <60 bpm). I pazienti che hanno sviluppato bradicardia sinusale erano in media più grandi d'età, con una frequenza cardiaca pre-trattamento più bassa ed avevano ricevuto il trattamento con crizotinib più a lungo dei pazienti che non hanno sviluppato questo evento avverso. Dato interessante sembra essere la possibile associazione tra sviluppo di bradicardia sinusale ed attività antitumorale del farmaco.

L'impiego di **inibitori del gene di fusione BCR-Abl** (imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib) ha cambiato la storia naturale della leucemia mieloide cronica (LMC) e della leucemia Linfatica Acuta Philadelphia positiva (LAL-Ph+). **Imatinib** è stato il primo inibitore tirosin-chinasico approvato nel trattamento della leucemia mieloide cronica ed è stato anche approvato nel trattamento dei GIST, sia nel setting adiuvante che metastatico. Reports iniziali avevano fatto presupporre una tossicità cardiaca importante con l'uso di questo agente, tuttavia i dati a lungo termine con l'uso di questo inibitore rivelano un profilo di *safety* cardiaca favorevole, con una cardiotossicità dello 0.2%. Imatinib può però associarsi a ritenzione di fluidi corporei e in una piccola percentuale dei casi può comportare lo sviluppo di versamento pleurico e pericardico (0-2%). La ritenzione idrica e la possibile diminuzione della riserva cardiaca possono causare scompenso cardiaco; pertanto, un monitoraggio cardiaco in corso di trattamento con imatinib è raccomandato. La ritenzione di fluidi ed in particolare lo sviluppo di versamento pleurico rappresentano una problematica frequente con

l'impiego di **dasatinib** (14-43% dei pazienti), con circa un terzo dei casi associati anche allo sviluppo di versamento pericardico. La riduzione del dosaggio e l'impiego di un'adeguata terapia medica (diuretici e cortisonici) consente un adeguato trattamento di questa complicanza che raramente necessita di manovre invasive. Inoltre, da 8 a 40 mesi dopo l'esposizione a Dasatinib è molto frequente lo sviluppo di ipertensione polmonare severa.

TKI di II e III generazione (**nilotinib, ponatinib, bosutinib**) hanno mostrato un incremento del rischio cardiovascolare, manifestatosi prevalentemente attraverso l'aumento dell'incidenza delle complicanze trombotiche arteriose e venose del circolo periferico e cerebrale fino al 9,3%, incremento dell'incidenza dei casi di ipertensione arteriosa, di insufficienza cardiaca congestizia e prolungamento del QT.

CARDIOTOSSICITA' DA AGENTI IMMUNOTERAPICI

Recenti evidenze hanno mostrato come gli inibitori dei checkpoint immunitari da soli o in combinazione possono associarsi all'insorgenza di vari eventi cardiovascolari (miocarditi, cardiomiopatie, insufficienza cardiaca) Tuttavia, ancora poco si conosce sulla cardiotossicità da immunoterapia

4. APPROCCIO AL PAZIENTE ONCOLOGICO E CON NEOPLASIE EMATOLOGICHE CANDIDATO A CHEMIOTERAPIA.

In considerazione di quanto appena esposto, occorrerebbe considerare che la somministrazione di un trattamento con farmaci o regimi potenzialmente cardiotossici dovrebbe avvenire previo accertamento che il paziente candidato non abbia nessuna delle condizioni che avrebbero configurato un criterio di esclusione negli studi registrativi in cui tali farmaci o regimi sono stati testati ed hanno dimostrato la propria efficacia ed il proprio profilo di tollerabilità (Tabella 1).

Prima di iniziare il trattamento oncologico va stratificato il rischio cardiovascolare del paziente, alla luce dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali, per far ciò ci si può avvalere dell'utilizzo del nomogramma sviluppato nell'ambito del progetto SCORE della Società Europea di Cardiologia (Figura 3). La valutazione completa del rischio cardiovascolare deve includere peraltro la valutazione della presenza di pre-esistenti patologie cardiache (es. cardiopatia ischemica, aritmie, valvulopatie, scompenso cardiaco, aritmie etc.). Inoltre nel paziente oncologico e con neoplasie ematologiche, vanno valutati con attenzione tutti i precedenti trattamenti antineoplastici effettuati (ad esempio antracicline o irradiazione toracica). La Tabella 2, tratta dal recente Position Paper della Società Europea di Cardiologia (ESC) sui trattamenti antineoplastici e la CTX, riporta i fattori

di rischio per CTX correlati ai diversi trattamenti. Nella tabella 3 sono elencati i fattori di rischio, che il position paper dell'ESC consiglia di rilevare, prima di intraprendere un trattamento antineoplastico.

Sono stati elaborati degli score per valutare il rischio di CTX, ma al momento essi non sono validati e rimane fondamentale, per stimare il rischio, il giudizio clinico basato sulla presenza o meno delle condizioni prima elencate.

Le tipologie di pazienti che hanno un rischio cardiovascolare aumentato e che pertanto dovrebbero sicuramente afferire presso l'ambulatorio di Cardiologia sono (linee guida ASCO 2017):

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

Sono inoltre da considerare ad elevato rischio cardiovascolare pazienti affetti da neoplasie ematologiche ad elevato rischio di complicanze cardiovascolari e trombotiche (Neoplasie Mieloproliferative quali la Mielofibrosi, la Policitemia Vera e la Trombocitemia Essenziale)

Se un paziente è considerato a basso rischio, il beneficio del trattamento antineoplastico supera il rischio di CTX, pertanto questo può essere iniziato con la sola precauzione di sottoporre il paziente a regolari follow up cardiologici, che comprendano la valutazione della funzione ventricolare

sinistra con la migliore metodica disponibile, avendo cura che, nei controlli successivi, sia usata sempre la stessa tecnica e possibilmente sia effettuata sempre dallo stesso operatore.

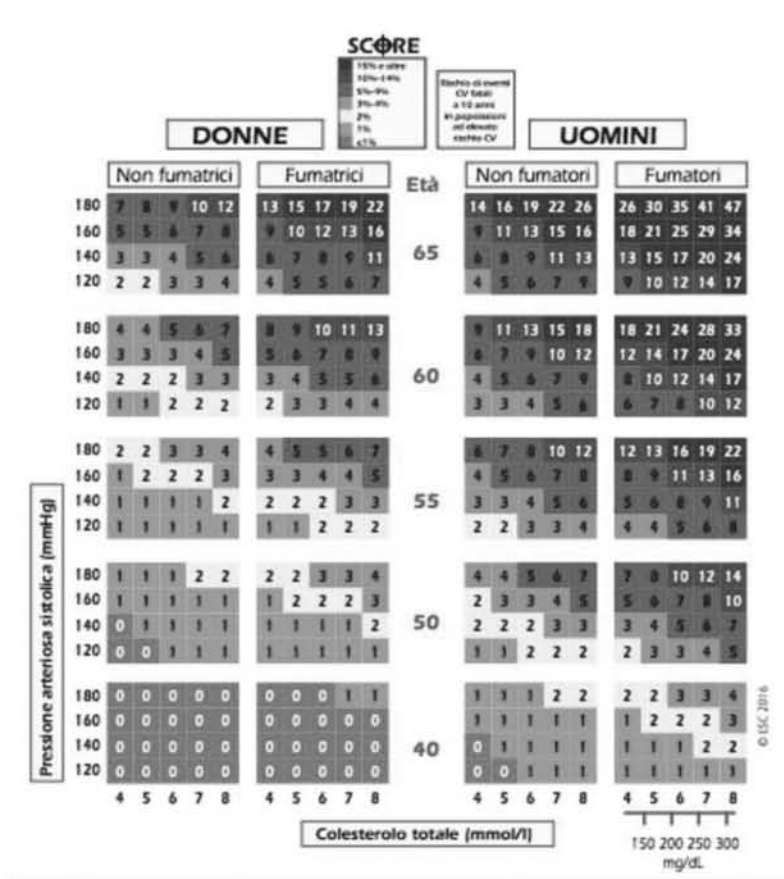
Se il paziente, invece, è considerato ad alto rischio è necessaria una valutazione del team cardioncologico per decidere la più opportuna strategia di trattamento. Il paziente può essere giudicato non candidabile al trattamento e, in tal caso, se disponibile, andrà scelto un trattamento alternativo, di equivalente efficacia, non cardiotossico, oppure il paziente potrebbe essere valutato candidabile ma solo effettuando delle modifiche terapeutiche (riduzione della dose o variazione della formulazione). In tal caso andrà contemporaneamente iniziato un trattamento cardioprotettivo (es. ACE-inibitori, beta-bloccanti, etc.) ed eseguito uno stretto monitoraggio cardiologico. La decisione del team cardioncologico dipende da numerosi fattori quali la severità della disfunzione ventricolare, lo stato clinico del paziente, la prognosi del tumore e l'efficacia attesa della terapia antineoplastica in quel setting, effettuando una valutazione caso per caso.

Pertanto, prima di iniziare un trattamento antitumorale è necessario che il/la paziente si sottoponga ad una valutazione cardiologica basale che comprenda: visita cardiologica, ECG standard (12 derivazioni), calcolando il QT corretto mediante la formula di Bazett, e valutazione della funzione ventricolare sinistra. La funzione ventricolare viene solitamente misurata attraverso l'ecocardiografia che rappresenta la metodica più ampiamente disponibile, a basso costo e con il vantaggio di non utilizzare radiazioni ionizzanti. Convenzionalmente è la FEVS (2D o meglio 3D) il parametro cui fare riferimento per la stima della funzione sistolica. Tuttavia, laddove possibile, è bene aggiungere la valutazione del GLS. Oltre all'ecocardiografia sono disponibili altre metodiche per misurare la funzione ventricolare sinistra come l'angiografia con radionuclide, la risonanza magnetica cardiaca o il dosaggio di specifici biomarcatori sierici di cui si tratterà successivamente in questo documento.

Gli operatori del team cardio-oncologico dovrebbero avere un'esperienza dedicata e compilare ad ogni visita un'apposita scheda contenente informazioni di pertinenza sia oncologica o ematologica che cardiologica (scheda anamnestica), che consenta di poter condividere le informazioni ed al fine di assicurare un'ottimizzazione della gestione del paziente.

In allegato al presente documento si trova la modulistica utile ai fini della valutazione del paziente afferente all'ambulatorio di Cardiologia/Cardioncologia, comprendente la scheda raccolta dati paziente, la scheda ecocardiogramma e la tabella riassuntiva dei principali effetti cardiotossici dei farmaci antineoplastici.

Figura 3: Nomogramma per la determinazione del rischio cardiovascolare secondo lo SCORE dell' ESC applicabile alla popolazione italiana (da Piepoli M et al, ESC guidelines 2016 on Cardiovascular disease prevention EHJ 2016; 37, 2315–2381)



INSUFFICIENZA CARDIACA/DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA

Lo scompenso cardiaco è una delle complicanze più frequenti e temibili del trattamento antineoplastico. I farmaci che più comunemente provocano scompenso cardiaco sono le antracicline con un'incidenza che varia in relazione alla dose cumulativa e a seconda che si consideri la disfunzione ventricolare sinistra asintomatica o l'insufficienza cardiaca clinicamente manifesta dal 3% fino al 48%. Anche altri farmaci antineoplastici possono provocare danno miocardico tra questi vi sono: anti HER2 (trastuzumab), agenti alchilanti, antimetaboliti, inibitori delle tirosinchinasi (come il sunitinib) inibitori del proteosoma (come carfilzomib), la radioterapia, specie se si supera la dose di 30 Gray e altri ancora. Fattori che predispongono allo sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra sono l'età giovanile o avanzata, la concomitanza di fattori di rischio cardiovascolari, la presenza di patologie cardiache preesistenti e l'utilizzo sequenziale di più farmaci antineoplastici o di chemio e radioterapia. Risulta pertanto fondamentale, al fine di consentire il trattamento antineoplastico, evitare che il danno miocardico si verifichi o intercettarlo precocemente al fine di limitarlo quanto più possibile.

METODICHE PER LA DIAGNOSI E IL MONITORAGGIO DEL DANNO MIOCARDICO:

ECOCARDIOGRAFIA.

Negli ultimi anni la valutazione dei pazienti sottoposti a chemioterapia, eseguita mediante tecniche di imaging cardiovascolare, sta assumendo un ruolo sempre più predominante. Le tecniche di imaging cardiovascolare sono altamente accurate nell'identificare precocemente la Disfunzione Cardiaca correlata alla Chemioterapia (Cancer Therapeutics Related-Cardiac Dysfunction, CTR-CD).

Il danno cardiaco da chemioterapici potrebbe non manifestarsi in modo evidente anche per molti anni, o addirittura decenni. Dunque, questa classe di pazienti dovrebbe essere sottoposta ad un vigilante monitoraggio per tutta la vita. A tal proposito l'ecocardiografia trans-toracica bidimensionale (2D) rappresenta il mezzo più potente grazie alla sicurezza, alla diffusione, alla ripetibilità e al basso costo. Un report congiunto dell'American Society of Echocardiography (ASE) e della European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) ha proposto come criterio diagnostico di CTX una riduzione della FE > 10%, con un valore < 53%, e tale decremento dovrebbe essere confermato mediante ripetizione dell'esame dopo 2-3 settimane. Recentemente la Società Europea di Cardiologia ha pubblicato un Position paper sulla cardiotossicità da farmaci anti-tumorali ed ha evidenziato un valore cut-off di FE del 50%. Nuovi parametri, come il *Global Longitudinal Strain* (GLS) e lo strain rate, sono stati sviluppati nel corso degli ultimi anni per ottenere un'identificazione precoce della disfunzione miocardica, consentendo di incrementare in maniera considerevole l'affidabilità e la sensibilità dell'ecocardiografia. Non bisogna dimenticare che l'ecocardiografia è uno strumento altrettanto potente nella definizione della funzione diastolica, nello studio del pericardio, delle valvole e delle sezioni destre cardiache, che potrebbero essere ugualmente danneggiate dalla chemioterapia. Altre modalità di imaging, come ad esempio la Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC), costituiscono un mezzo di integrazione o di supporto alle informazioni ottenute dall'ecocardiografia, oltre a permettere la caratterizzazione tissutale, ove questa sia necessaria. Esami come lo Stress-test risultano utili per lo studio della riserva coronarica, soprattutto nel caso in cui il paziente sia stato sottoposto a radioterapia o a terapia con 5-fluorouracile, ciclofosfamide e cisplatino che più frequentemente possono causare ischemia miocardica.

La frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro è il parametro raccomandato per il monitoraggio routinario della CTX nei pazienti neoplastici. Il suo calcolo deve essere effettuato con la tecnica ecocardiografica bidimensionale utilizzando il metodo di Simpson biplanare. In ogni caso, la

valutazione con metodica tridimensionale (3D) dei volumi del ventricolo sinistro è stata introdotta con l'obiettivo di superare le assunzioni geometriche alla base del metodo 2D. La valutazione con tecnica 3D è raccomandata, qualora disponibile, perché il calcolo dei volumi è più vicino a quello reale. Inoltre, è possibile ricorrere all'impiego di mezzi di contrasto per ottenere una migliore definizione dell'endocardio.

La valutazione cardiaca più corretta dei pazienti neoplastici prevede un'acquisizione baseline (prima dell'avvio della chemioterapia) ed esami seriati successivi nel corso del follow-up. Bisogna, però sottolineare come molti autori abbiano messo in discussione il ruolo della FE a causa della sua bassa sensibilità nell'identificazione di minime alterazioni della contrattilità ventricolare sinistra, in particolar modo quando sono coinvolti pochi segmenti. In ogni caso, un'analisi attenta della cinetica segmentaria è fortemente raccomandata prima della determinazione della FE.

Le raccomandazioni fornite di concerto da ASE/EACVI spingono in direzione di una valutazione globale del ventricolo sinistro nei pazienti sottoposti a chemioterapia, inclusa quella della funzione diastolica. Pazienti con disfunzione sistolica spesso presentano in contemporanea un concomitante "impairment" della funzione diastolica, ad oggi però si dispone di poche evidenze riguardo al fatto che questo tipo di disfunzione possa rappresentare un marker precoce di CRT-CD. Pochi studi prospettici hanno riportato che un allungamento del tempo di rilasciamento isovolumetrico (isovolumetric relaxation time-IVRT) è predittivo di una riduzione >10% della FE, che si presenta a distanza di 3 mesi, e che un aumento significativo del "myocardial performance index" precocemente dopo la somministrazione di antracicline è predittivo di una riduzione tardiva della FE. Diversi autori hanno riportato una riduzione precoce della velocità dell'onda E' dell'anulus mitralico ottenuta mediante metodica Doppler tissutale (Tissue Doppler Imaging-TDI), che persiste durante e per diversi anni dopo il trattamento. Le variazioni della volemia indotte dal vomito e/o dalla diarrea in questi pazienti fanno sì che la disfunzione diastolica non possa essere considerata segno specifico di cardiotoxicità.

Le valvole cardiache generalmente non sono primariamente danneggiate dalla chemioterapia, tuttavia le valvulopatie nei soggetti neoplastici vanno indagate per una serie di ragioni, quali preesistenti patologie valvolari, sviluppo di endocarditi, valvulopatie secondarie a disfunzione ventricolare sinistra post-chemioterapia, patologie valvolari da radioterapia. La chemioterapia potenzia il rischio di endocarditi, specialmente nei soggetti con alterazioni valvolari predisponenti (prolasso della valvola mitrale, bicuspidia aortica) o con cateteri venosi centrali a permanenza. L'incidenza di endocarditi nei pazienti neoplastici è in aumento, per cui tale complicanza dovrebbe essere sempre sospettata in presenza di uno scenario clinico suggestivo. Le endocarditi trombotiche abatteriche (ETA) o marantiche potrebbero verificarsi per la predisposizione alla trombofilia in pazienti con tumori maligni in stadio avanzato. Le valvole più spesso coinvolte sono la mitrale e

l'aorta, ma anche quelle delle sezioni destre potrebbero essere danneggiate. Le ETA possono essere causa di embolismo sistemico. Inoltre possono svilupparsi valvulopatie funzionali, secondarie alla disfunzione ventricolare sinistra post-chemioterapia. Tali patologie valvolari sono rappresentate in particolare dall'insufficienza mitralica secondaria a dilatazione dell'anello e/o a tethering dei lembi, e dall'insufficienza tricuspidalica secondaria a disfunzione ventricolare destra o ad ipertensione polmonare.

L'ecocardiografia 2D transtoracica dovrebbe rappresentare la metodica diagnostica di prima linea nel sospetto di valvulopatie nei pazienti neoplastici. Questa tecnica è uno strumento utile per valutare la presenza di vegetazioni e stimare la severità dell'insufficienza, mentre l'ecocardiografia transesofagea è il gold standard per una diagnosi più dettagliata.

La radioterapia che coinvolge la regione cardiaca può causare la cosiddetta "radiation-induced heart disease" (RIHD), che comunemente interessa le valvole. L'effetto delle radiazioni è dose e tempo-dipendente, e potrebbe essere potenziato da una concomitante chemioterapia. La RIHD può essere acuta, ma più spesso il suo esordio si colloca anni dopo il trattamento. Le caratteristiche ecocardiografiche di RIHD includono: fibrosi e calcificazione della radice aortica, dell'anulus e delle semilunari aortiche, dell'area di continuità mitro-aortica, dell'anulus e delle porzioni medio-basali dei lembi mitralici.

Pochi studi sono stati dedicati alla valutazione della funzione ventricolare destra dopo chemioterapia. Le alterazioni del ventricolo destro possono essere presenti per varie ragioni tra cui preesistente disfunzione ventricolare destra, coinvolgimento da parte della neoplasia primaria o dei suoi secondarismi, oppure danno cardiotossico da chemioterapia. Un'evidenza clinica di scompenso cardiaco destro è un'eventualità molto rara, ma alcuni agenti come le antracicline, la ciclofosfamide, il 5-fluorouracile provocano un impairment della funzione sistolica e diastolica del ventricolo destro. La valutazione delle sezioni destre nei pazienti sottoposti a chemioterapia dovrebbe includere almeno i seguenti parametri: diametri basale e medio del ventricolo destro in apicale 4-camere, il TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), il picco della velocità sistolica a livello dell'anulus tricuspidalico con tecnica *Tissue Doppler Imaging* (TDI), il RVFAC (*right ventricular fractional area change*) e il volume dell'atrio destro. Il TDI è la metodica più sensibile per l'identificazione precoce del danno provocato dalla chemioterapia e coinvolgente il ventricolo destro, mentre il TEI index non è altrettanto valido. Modifiche della funzione ventricolare destra definite mediante RVFAC e TAPSE sono state anch'esse riscontrate durante chemioterapia. È importante stimare la pressione sistolica del ventricolo destro nei pazienti con sospetto danno a carico di questa camera. Una lieve riduzione nel tempo di accelerazione polmonare e un incremento della pressione arteriosa polmonare sono stati riscontrati soprattutto nei pazienti trattati con dasatinib.

Molti agenti chemioterapici sono stati associati a patologie del pericardio: le antracicline, la ciclofosfamida, il methotrexate, l'arsenico, e meno frequentemente il 5-fluorouracile, il docetaxel e gli inibitori delle tirosin-kinasi. Le patologie del pericardio provocate dalla chemioterapia di solito si presentano sotto forma di pericarditi (in genere effusioni pericardiche), con o senza miocardite. È molto importante ricordare durante la valutazione ecocardiografica del pericardio, che il suo coinvolgimento è molto frequente nei pazienti oncologici. Ciò può essere secondario alla malignità della neoplasia o dovuto ad una reazione infiammatoria, in quanto le neoplasie primarie del pericardio sono molto rare.

I tumori in cui più spesso vi è interessamento del pericardio sono i carcinomi del polmone e della mammella, la leucemia, i linfomi e il melanoma. L'effusione pericardica dovrebbe essere quantificata mediante metodi ben definiti per poter eseguire delle comparazioni nelle valutazioni successive. Il tamponamento cardiaco dovrebbe essere escluso mediante la determinazione di vari indici ecocardiografici, in particolare nei pazienti critici. Fino al 70-90% dei pazienti sottoposti ad irradiazione mediastinica può presentare patologie a carico del pericardio. Le manifestazioni di questa forma di tossicità possono essere acute o tardive, da 6 mesi a 15 anni dopo il trattamento. e comprendono sia pericarditi che versamento pericardico cronico spesso asintomatico. Sebbene spesso si risolvano spontaneamente, nelle fasi tardive si può verificare un aumento dello spessore pericardico che può portare ad una pericardite costrittiva. Sebbene quindi essa sia più spesso riscontrata nelle forme da irradiazione, può manifestarsi tuttavia anche dopo alte dosi di chemioterapici. Altre modalità di imaging, come la tomografia computerizzata (TC) o la RMC, possono essere utili nel completamento dell'iter diagnostico. La RMC è in particolare utile nel rilevare la presenza di enhancement tardivo di gadolinio, espressione di infiammazione pericardica.

VALUTAZIONE ECOCARDIOGRAFICA CON LE NUOVE TECNOLOGIE.

La sensibilità non chiaramente definita della FE nella valutazione dell'impairment precoce della funzione sistolica nei pazienti sottoposti a chemioterapia e lo sviluppo di nuove tecniche per lo studio della deformazione miocardica, hanno condotto a un grande numero di lavori finalizzati a definire la fruibilità clinica di queste recenti metodiche nello studio della CRT-CD. La deformazione miocardica può essere studiata con varie tecniche, quali il TDI e l'ecocardiografia 2-D e 3-D speckle tracking (STE).

Il TDI è stata la prima metodica ad essere impiegata ed è più sensibile della FE nel riconoscimento della disfunzione sistolica causata dalla chemioterapia/radioterapia sia negli adulti che nei soggetti pediatrici. Nonostante ciò, questa tecnica ha mostrato vari limiti, come la scarsa riproducibilità, la dipendenza dall'angolo, la risoluzione spaziale limitata, un'alta sensibilità al rumore di fondo ed

un'alta variabilità inter-operatore. La STE è nata proprio per superare questi limiti: tale tecnica permette di ottenere un "tracking frame by frame" dei naturali marker acustici e non è influenzata dai movimenti di traslazione conseguenti alla respirazione e al tethering del miocardio adiacente. Diversi sono i parametri di deformazione valutabili. La massima estensione della deformazione miocardica sistolica (picco dello strain sistolico) e il suo peak rate sono stati impiegati sia nella valutazione globale che in quella regionale.

Molti studi hanno permesso di capire che il 2-D STE è più sensibile della riduzione della FE per l'identificazione precoce della disfunzione sistolica asintomatica provocata dalla chemioterapia negli adulti e nei pazienti pediatrici, tanto che le ultime linee guida sullo Scopenso Cardiaco della Società Europea di Cardiologia (ESC) la consigliano a tal fine con una Classe di indicazione IIa.

Recentemente è stato pubblicato un documento di consenso ASE/EACVI contenente informazioni importanti per l'impiego pratico del GLS nei pazienti neoplastici, basato sulla grande quantità di dati a supporto di tale metodica. I principali punti del documento sono qui riportati: una valutazione ottimale del GLS prevede il confronto con un valore pre-trattamento; una riduzione percentuale relativa <8% non è significativa, ma se >15% è fortemente indicativa di danno; le valutazioni seriate dovrebbero essere fatte impiegando sempre lo stesso macchinario. Tutto ciò è importante anche nella valutazione della reversibilità del danno miocardico.

ALTRE TECNICHE DI IMAGING.

Altre modalità di imaging, come l'angiografia con radionuclide (MUGA), sono state a lungo definite come tecniche gold-standard nella valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro. Il principale svantaggio della MUGA è l'esposizione alle radiazioni, che ne limita l'impiego. Inoltre, tale metodica non permette una valutazione esaustiva della funzione ventricolare destra, delle dimensioni degli atri e della presenza/assenza di patologie valvolari e/o pericardiche. È comunque, impiegata come tecnica di integrazione rispetto all'ecocardiografia. La Risonanza Magnetica cardiaca (RMC) è attualmente considerata lo standard di riferimento per la determinazione dei volumi e della funzione ventricolari; oggi viene inoltre impiegata per identificare forme acute e croniche di complicanze da CTX. Talora però non può essere eseguita per scarsa collaborazione dei pazienti (claustrofobia, incapacità a trattenere il respiro) o presenza di parti metalliche. La RMC con contrasto offre una capacità unica di caratterizzare il tessuto miocardico perché identifica in maniera eccellente l'iperemia miocardica, l'edema, i depositi di ferro e la necrosi/fibrosi. In ogni caso, possiede delle limitazioni come la scarsa disponibilità e gli elevati costi di impiego. L'impiego di multiple modalità di imaging (ecocardiografia, MUGA e RMC) per la definizione del volume e della FE nello stesso paziente non è consigliato a causa delle

possibili differenze nei risultati. È preferibile nel monitoraggio di un paziente impiegare sempre la medesima metodica. La RMC dovrebbe essere considerata, come suggerito da diversi lavori, in situazioni nelle quali si verifica la sospensione del regime chemioterapico secondaria a CTX, o quando per la scarsa qualità delle immagini ecocardiografiche, si ha una stima incerta della FE.

CONTROLLI DIAGNOSTICI STRUMENTALI

1. I pazienti che devono intraprendere una chemioterapia dovrebbero essere sottoposti ad ecocardiografia prima dell'inizio della stessa e dovrebbero essere seguiti durante e dopo il trattamento con esami seriati con un timing predefinito sulla base delle condizioni cliniche.
2. Il primo esame dovrebbe essere quanto più completo possibile e dovrebbe includere lo studio della funzione sistolica, attraverso la determinazione della FE e del GLS, della funzione diastolica, delle valvole, del pericardio e delle sezioni destre.
3. L'ecocardiografia 3D dovrebbe essere impiegata come tecnica di prima scelta, quando disponibile, per il calcolo dei volumi e della FE.
4. Gli esami ecocardiografici dovrebbero essere effettuati, idealmente, in condizioni di normotensione, normovolemia e normofrequenza. Dunque, l'ecocardiografia andrebbe eseguita ad una certa distanza di tempo dalla somministrazione dei farmaci oncologici per evitare l'effetto confondente sia di un'espansione del volume ematico dovuta alla somministrazione di liquidi sia di una riduzione di tale volume come conseguenza di vomito o diarrea.
5. È raccomandato eseguire nel tempo gli esami di uno stesso paziente impiegando lo stesso macchinario.
6. L'evidenza di CRT-CD da parte del cardiologo dovrebbe essere discussa con l'oncologo e l'ematologo per decidere un eventuale cambiamento nella gestione clinico-terapeutica del paziente ed indirizzare comunque all'inizio di una terapia cardioprotettiva.

BIOMARKERS.

Fondamentale, come visto, è fare una diagnosi più precoce possibile, ancor prima che il danno diventi manifesto. In tale senso le metodiche più promettenti sono la valutazione del GLS di cui si è già trattato, e la misurazione dei biomarkers.

Le troponine costituiscono un complesso di tre unità (I, T e C) coinvolte nella contrazione del muscolo cardiaco. La troponina (TnI e TnT) è un marker sensibile e specifico di danno miocardico.

La maggior parte delle evidenze scientifiche riguarda l'utilità della misurazione della troponina I in pazienti trattati con ANT. In pazienti con vari tipi di tumore, trattati con alte dosi di ANT, una sua elevazione identifica i soggetti a rischio di sviluppare riduzione della FE e sintomi di scompenso cardiaco al follow up. Inoltre il test presenta un elevato valore predittivo negativo ed una sua negatività identifica i soggetti a basso rischio di CTX. Oltre che il picco anche il pattern di incremento della troponina ha un significato prognostico ed infatti una elevazione persistente oltre che precoce, identifica i pazienti con outcome peggiore che al follow up hanno minore probabilità di recupero di funzione. In presenza di un incremento della troponina, l'instaurazione precoce di un trattamento cardioprotettivo protegge dallo sviluppo della disfunzione ventricolare. Tuttavia, in pazienti trattati con basse dosi di ANT la misurazione della troponina si è dimostrata poco sensibile nell'evidenziare il danno miocardico precoce. In tale setting è verosimile che la troponina ad elevata sensibilità possa svolgere un ruolo importante soprattutto se associata alla valutazione di nuove tecniche ecocardiografiche. Infatti in pazienti con tumore della mammella trattate con ANT e/o trastuzumab, un incremento della troponina ultrasensibile, in associazione ad una diminuzione del GLS, ha mostrato elevate specificità e sensibilità nel predire la CTX.

L'utilità della troponina, oltre che nei pazienti trattati con ANT, è stata valutata in pazienti che fanno altri tipi di trattamenti antitumorali. In pazienti trattate con trastuzumab un aumento della cTnI si è rilevato un predittore di eventi cardiaci avversi e un indicatore di minore probabilità di recupero. In pazienti con tumori solidi metastatici trattati con TKI, l'aumento della troponina era indicativo di elevato rischio di scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra.

Sulla base di queste evidenze, il documento di consenso ASE/EACVI ha proposto per la diagnosi precoce di CTX un approccio integrato che comprenda la misurazione della cTn e del GLS in basale e al follow up. I pazienti con troponina negativa e strain normale, costituirebbero un sottogruppo a basso rischio, che non necessita di un rigoroso follow up a lungo termine. Pertanto, a fronte di un iniziale incremento della spesa sanitaria, questo approccio consentirebbe a lungo termine un risparmio. Anche in caso di normalità dei suddetti parametri, non possono però essere considerati a basso rischio pazienti con fattori di rischio aggiuntivi quali polichemioterapia, associazione di terapia radiante ed esposizione in giovane età a chemioterapia. Tra i vantaggi della misurazione della Tn come marker di CTX vi sono l'ampia disponibilità e facilità di esecuzione e il basso costo rispetto alle metodiche di imaging. Tuttavia, ci sono ancora numerose incertezze circa il suo utilizzo e, in particolare, la tempistica ottimale del dosaggio e il cut-off di positività con più alta specificità e sensibilità. Un approccio per l'applicazione routinaria potrebbe essere quello di effettuare il dosaggio prima della somministrazione delle ANT e a 24 ore. Tra gli altri biomarkers studiati nel monitoraggio della cardiotossicità va ricordato il *brain-type natriuretic peptide* (BNP). Questo è un

neurormone rilasciato in risposta ad elevazione delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro e costituisce un biomarker di scompenso cardiaco.

Numerosi studi hanno dimostrato che un incremento del BNP identifica pazienti che svilupperanno danno da chemioterapici anche se trattati con dosi convenzionali di ANT; tuttavia le evidenze circa l'utilità del BNP nell'identificazione della CTX non sono univoche. I livelli del BNP infatti sono influenzati dalle variazioni del carico emodinamico, frequenti nei pazienti in trattamento chemioterapico. Inoltre non tutti gli studi hanno confermato la correlazione dell'elevazione del BNP con il successivo declino della FE. Pertanto ulteriori studi sono necessari per chiarirne la reale utilità.

La proteina C reattiva (PCR) è un marcatore non specifico di infiammazione, ampiamente utilizzato per la predizione di rischio cardiaco. In letteratura sono presenti dati molto contrastanti riguardo la sua utilità nel predire la CTX. Verosimilmente un aumento dei suoi livelli plasmatici è da mettere in relazione al burden infiammatorio della neoplasia più che alla reale predizione di rischio di CTX.

Numerosi marcatori sono attualmente in fase di studio, tra cui alcune citochine, i marker di stress ossidativo, la proteina legante gli acidi grassi (hFABP), la glicogenofosforilasi BB (GPBB) e i micro RNA, ma necessitano ancora di ulteriore validazione scientifica.

CARDIOPATIA ISCHEMICA

La cardiopatia ischemica può rappresentare una forma di cardiotossicità da agenti antineoplastici. I meccanismi coinvolti possono essere differenti e sono rappresentati principalmente dal vasospasmo coronarico, dalla disfunzione endoteliale e dallo stato protrombotico. Gli agenti maggiormente responsabili dello sviluppo di tale complicanza sono le fluoropirimidine, gli agenti anti-angiogenici, il cisplatino e, non ultimo, la radioterapia. Le fluoropirimidine, ovvero il 5-Fluorouracile e la sua forma orale, Capecitabina, vengono impiegati in neoplasie quali quelle del tratto gastrointestinale, e presentano un tasso di tossicità del 15%. I sintomi si manifestano solitamente entro le prime 72 h dell'infusione del 5-Fluorouracile ed entro i primi 6 giorni del primo ciclo di somministrazione orale della Capecitabina; i meccanismi maggiormente responsabili sono rappresentati dal vasospasmo e dalla disfunzione endoteliale. Le manifestazioni più comuni sono l'angina con o senza variazioni del tratto ST (45%) e l'infarto miocardico acuto (22%). Il cisplatino è responsabile di un'incidenza del 2% di sviluppo di cardiopatia ischemica secondaria solitamente ad una trombosi arteriosa acuta. I meccanismi principalmente coinvolti nello sviluppo di ischemia miocardica secondaria ad agenti anti-angiogenici sono rappresentati dalla trombosi arteriosa acuta e dalla disfunzione endoteliale, con un'incidenza del 3,8% per Bevacizumab, dell'1,4% per Sunitinib e dell'1,7% per Sorafenib. Quest'ultimo, inoltre, è stato associato anche a vasospasmo coronarico.

Lo sviluppo di cardiopatia ischemica rappresenta anche una temibile complicanza della radioterapia, in particolare a sede sopradiaframmatica. Le radiazioni inducono danno endoteliale, fibrosi perivascolare e ispessimento intimale, oltre ad un effetto protrombotico. I vasi maggiormente colpiti sono rappresentati dall'arteria discendente anteriore nel caso di irradiazione per tumore della mammella, e dal tronco comune, dall'arteria circonflessa e dall'arteria coronaria destra nel trattamento del Linfoma di Hodking. E' stato stimato che i sopravvissuti dal Linfoma di Hodking hanno un rischio di sviluppo di cardiopatia ischemica 4-7 volte più alto rispetto alla popolazione generale. Le manifestazioni cliniche possono svilupparsi a distanza di tempo dal trattamento radioterapico, fino a 15-20 anni dopo.

La valutazione del rischio di sviluppo di coronaropatia prevede un'attenta anamnesi cardiologica, volta ad indagare sulla presenza di eventuali fattori di rischio cardiovascolari e patologie cardiache note. I pazienti in trattamento con fluoropirimidine dovrebbero essere sottoposti ad uno stretto monitoraggio ECGrafico negli ultimi giorni del trattamento; è stata proposta anche la possibilità di un monitoraggio Holter di 24 h durante l'infusione continua di Fluorouracile e di 48h durante somministrazione di Capecitabina. Nel caso di sviluppo di tossicità il trattamento antineoplastico va naturalmente sospeso ed il paziente va trattato secondo le raccomandazioni attuali nel caso di sindrome coronarica acuta, o eventualmente sottoposto a test provocativo dopo almeno 7 giorni dall'interruzione della terapia con Fluoropirimidine.

Oltre ad un follow-up clinico, a 5-10 anni dalla radioterapia mediastinica, è fortemente raccomandato, inoltre, sottoporre i pazienti a uno screening cardiologico per cardiopatia ischemica proponendo test da sforzo, eco-stress o se necessario la tomografia computerizzata coronarica per la valutazione del "calcium score".

ARITMIE

I pazienti neoplastici possono andare incontro a diversi tipi di aritmie, che vanno dalla bradicardia sinusale, alla fibrillazione atriale, ai disturbi di conduzione atrioventricolare, fino alle tachicardie ventricolari, spesso quest'ultime conseguenti ad un allungamento dell'intervallo QT. I disordini elettrolito-metabolici che complicano il decorso delle neoplasie ne rappresentano spesso una causa, ma gli stessi trattamenti antitumorali in alcuni casi possono esserne responsabili.

PROLUNGAMENTO DELL'INTERVALLO QT

Dal 16% al 36% dei pazienti neoplastici posso presentare un allungamento dell'intervallo QT. Responsabili di tali complicanze sono spesso i disordini elettrolitici cui vanno incontro frequentemente tali pazienti, a causa di vomito, diarrea ecc. Nondimeno alcuni farmaci anti-tumorali sono stati associati ad un incremento dell'intervallo QT (Triossido di Arsenico, alcuni

inibitori delle tirosin-chinasi, antracicline, il Ribociclib, tra gli inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti 4/6). Inoltre non va dimenticata la possibile interazione con altri farmaci che allungano il QT, quali anti-istaminici, anti-emetici, neurolettici, antibiotici. L'allungamento dell'intervallo QT può scatenare l'insorgenza di aritmie potenzialmente fatali, quali la torsione di punta. Dunque è fondamentale effettuare la misurazione di tale intervallo ed una attenta valutazione dei fattori di rischio per allungamento dell'intervallo QT prima, durante e dopo il trattamento antineoplastico.

Il Triossido di arsenico, che è impiegato per il trattamento di alcune leucemie e mielomi, rappresenta l'agente antitumorale maggiormente associato allo sviluppo di tale complicanza, che si riscontra nel 26-93% dei casi. Gli inibitori delle tirosin-chinasi, soprattutto il Vandetanib, hanno la seconda più alta incidenza di sviluppo di allungamento dell'intervallo QT. Dunque è consigliabile effettuare un dosaggio degli elettroliti sierici ed un elettrocardiogramma con misura dell'intervallo QTc prima dell'inizio del trattamento chemioterapico, quindi 7-15 giorni dopo, e ogni mese nei primi tre mesi di terapia (ogni settimana nei pazienti sottoposti a trattamento con Triossido di arsenico). Se dovesse riscontrarsi un valore di QTc >500 msec in assoluto o >60 msec rispetto al basale, va interrotto temporaneamente il trattamento antineoplastico, vanno corrette eventuali alterazioni elettrolitiche presenti, e identificati e corretti eventuali altri fattori responsabili.

Il Ribociclib, inibitore delle chinasi ciclino-dipendenti (CDK4/6) in associazione al Letrozolo nello studio registrativo Monnalesca-2 condotto in donne con carcinoma mammario metastatico HR+HER2 neg 11 (3.3%) pazienti hanno riportato un incremento dell'intervallo QT maggiore di 480 msec rispetto al basale.

L'Eribulina, un nuovo agente chemioterapico approvato nel trattamento del carcinoma mammario metastatico, in un piccolo studio condotto su 26 pazienti ha riportato un prolungamento del QT.

BRADICARDIA E DISTURBI DI CONDUZIONE

Tra gli agenti maggiormente responsabili di sviluppo di bradicardia e blocchi di conduzione vi sono il paclitaxel (0.1-31%) e la talidomide (0.12-55%, oltre alla radioterapia). 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, oltre a danno a livello del miocardio e a tachicardie ventricolari. La Talidomide, invece, agisce probabilmente determinando un effetto sedativo centrale o una stimolazione vasovagale; non è del tutto chiaro ancora il meccanismo responsabile. Trattandosi solitamente di una bradicardia reversibile easintomatica, non è necessario sospendere il trattamento, tranne nei casi ovviamente in cui si

sviluppano importanti blocchi di conduzione. Raramente è necessario l'impianto di un pace-maker. Nel caso si sviluppi bradicardia è opportuno, naturalmente, sospendere tutti i farmaci cronotropi negativi, quali beta-bloccanti, calcio-antagonisti e digitale, e nel caso della Talidomide, effettuare un dosaggio degli ormoni tiroidei per escludere che si tratti di bradicardia dovuta ad ipotiroidismo (altra possibile complicanza della Talidomide).

ARITMIE SOPRAVENTRICOLARI

Tra le aritmie sopraventricolari quelle di più frequente riscontro è rappresentata dalla fibrillazione atriale. Tale aritmia può essere la conseguenza di comorbidità o dovuta all'effetto diretto del tumore, ed inoltre può essere correlata ad un'eventuale disfunzione ventricolare sinistra o all'effetto tossico del trattamento anti-tumorale. Inoltre, la forma più frequente di fibrillazione atriale nei pazienti neoplastici è quella post-operatoria, soprattutto nei casi di intervento di resezione del polmone. Numerosi agenti possono esserne responsabili, dagli agenti alchilanti alle antracicline, agli antimetaboliti, agli inibitori delle tirosin-chinasi. La gestione della fibrillazione atriale pone i classici problemi riguardo la scelta tra strategia di controllo del ritmo o strategia di controllo della frequenza e prevenzione del rischio cardio-embolico. Tuttavia, quest'ultimo punto risulta particolarmente problematico nei pazienti neoplastici. Il cancro, infatti, è responsabile sia di uno stato protrombotico che di una maggiore tendenza emorragica ed inoltre i classici score impiegati nella popolazione generale (CHA₂DS₂-VASC score per il rischio trombotico, HAS-BLED per il rischio emorragico) non sono stati validati nei pazienti neoplastici. Ad ogni modo nei pazienti che presentano un CHA₂DS₂-VASC score ≥ 2 , dopo aver valutato le eventuali comorbidità ed il rischio emorragico, può essere considerata una terapia anticoagulante se la conta piastrinica è $>50000/\text{mm}^3$, sotto la supervisione dell'ematologo/oncologo. Le principali opzioni sono rappresentate dagli antagonisti della vitamina K o dalle eparine a basso peso molecolare (EBPM), quest'ultime spesso preferite nei pazienti neoplastici con metastasi e ad elevato rischio emorragico, dato il rischio di elevata variabilità dell'INR. Recenti dati sembrano dimostrare una buona efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci anticoagulanti in questa tipologia di pazienti.

IPERTENSIONE ARTERIOSA

L'ipertensione arteriosa rappresenta una comorbidità frequentemente riscontrata nei pazienti neoplastici (incidenza dal 32 al 48%). E' un noto fattore di rischio cardiovascolare, spesso correlato all'età, ed è associato allo sviluppo di scompenso cardiaco. Dunque, la precoce diagnosi e il conseguente inizio di un'appropriata terapia costituiscono un punto fondamentale nella gestione dei pazienti oncologici, entrando a far parte della valutazione globale del rischio cardiovascolare. L'ipertensione arteriosa nei pazienti affetti da cancro non va considerata esclusivamente come un

fattore di rischio cardiovascolare indipendentemente presente, ma può rappresentare una complicanza del trattamento anti-tumorale. In particolare gli inibitori dell'angiogenesi presentano come principale complicanza proprio lo sviluppo di ipertensione arteriosa o la destabilizzazione di un'ipertensione già presente (incidenza 11-45%). I meccanismi coinvolti sono rappresentati da un aumento del tono vascolare secondario alla ridotta produzione di ossido nitrico e dall'aumento delle resistenze vascolari periferiche dovuto a disfunzione endoteliale. Dunque la strategia da adottare in tali pazienti prevede un'attenta stratificazione del rischio cardiovascolare globale con particolare attenzione alla presenza di eventuale ipertensione arteriosa e danno d'organo, il trattamento aggressivo dell'ipertensione arteriosa, già prima di iniziare una terapia a rischio, ed uno stretto monitoraggio in particolar modo nelle prime fasi del trattamento anti-neoplastico con un target terapeutico <140/90 (<130/80 nei pazienti diabetici e/o con insufficienza renale). E' opportuno effettuare un più stretto monitoraggio della pressione arteriosa (ogni settimana) durante il primo ciclo di trattamento con inibitori angiogenici, essendo questo il periodo a maggiore rischio, e successivamente all'inizio di ogni ciclo. I farmaci anti-ipertensivi maggiormente raccomandati sono rappresentati dagli ACE-inibitori e dai beta-bloccanti (in particolare quelli che agiscono sulla via dell'ossido nitrico, come il nebivololo, essendo la riduzione di ossido nitrico uno dei meccanismi patogenetici), seguiti dai Ca^{2+} -antagonisti diidropiridinici. Sono sconsigliati i Ca^{2+} -antagonisti non diidropiridinici, per l'inibizione del citocromo P450 di cui molti agenti anti-VEGF sono substrato, e i diuretici per il rischio di alterazioni elettrolitiche che possono allungare il QT.

MALATTIA TROMBOEMBOLICA

Le cellule tumorali possono essere responsabili di uno stato protrombotico attraverso un'attività procoagulante, anti-fibrinolitica o antiaggregante; inoltre possono rilasciare citochine pro-infiammatorie e pro-angiogeniche. Il tromboembolismo cancro-correlato è prevalentemente di tipo venoso. Trombosi intra-arteriosa si riscontra in circa l'1% dei pazienti neoplastici, soprattutto in caso di tumori metastatici del pancreas, mammella, polmone e colon-retto trattati con antracicline, taxani, derivati del platino.

Il tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti affetti da cancro rappresenta una temibile e frequente complicanza (interessando fino al 20% dei pazienti ospedalizzati), che riconosce diversi fattori predisponenti/patogenetici. Il cancro di per sé, come illustrato precedentemente, può essere responsabile di uno stato protrombotico, che varia anche in relazione alla sede, istologia e stadio della malattia. Inoltre può rappresentare una complicanza legata al trattamento in senso esteso, dagli agenti chemioterapici, agli inibitori dell'angiogenesi, agli interventi chirurgici, in particolare a sede addominale e pelvica, all'uso di cateteri venosi centrali. Dunque la gestione di tale complicanza va intesa in termini sia di profilassi che di trattamento. Attualmente vi è indicazione alla profilassi del TEV per almeno 4 settimane dopo un intervento di chirurgia maggiore addominale e pelvica, e per

almeno 7-10 giorni per i pazienti sottoposti a laparotomia, laparoscopia o toracotomia della durata di oltre 30 minuti. Le eparine raccomandate sono rappresentate dall'EBPM una volta al giorno, dall'eparina non frazionata (ENF) 3 volte al giorno o dal fondaparinux. Meno chiaro è il comportamento nei casi dei pazienti oncologici ospedalizzati, tuttavia è opinione comune che debbano ricevere una profilassi del TEV con anticoagulanti, salvo che non coesistano controindicazioni di tipo emorragico. Altro capitolo nell'ambito della profilassi del TEV è rappresentato dai pazienti ambulatoriali ad alto rischio. In tal caso appare opportuno effettuare una strategia misurata sul paziente che tenga conto del rischio protrombotico e di quello emorragico. Come già detto la sede, l'istologia e lo stadio del tumore, il tempo trascorso dalla diagnosi, influenzano il rischio di TEV. In particolare, la profilassi farmacologica del TEV può essere indicata in pazienti con carcinoma localmente avanzato o metastatico del pancreas o del polmone trattati con chemioterapia e aventi un basso rischio di sanguinamento. Inoltre, nei pazienti con mieloma multiplo è raccomandato l'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 (secondo l'International Myeloma Working Group); nei pazienti a basso rischio si raccomanda terapia con aspirina alla dose di 81-325 mg/die.

La diagnosi di TEV solitamente è secondaria allo sviluppo di sintomi, o può essere effettuata incidentalmente nel corso di indagini strumentali realizzate per il tumore, quali la PET-TC. Non è infatti raccomandata alcuna strategia di screening. Una volta diagnosticato, il trattamento prevede una fase acuta, comprendente i 7-10 giorni dopo la diagnosi, ed una fase a lungo termine. Gli agenti principalmente impiegati sono rappresentati dall'ENF (bolo 80 UI/kg, seguito da infusione a 18 UI/kg/h) e dall'EBPM (1 mg/kg bis in die). Quest'ultime vengono preferite rispetto all'ENF per una maggiore efficacia, ridotto costo, semplicità di dosaggio e un minor rischio di trombocitopenia indotta da eparina (HIT). 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. Il limite d'impiego del fondaparinux nei pazienti oncologici è rappresentato dalla lunga emivita, dall'assenza di antidoto e dalla clearance renale del 100%. L'uso di antagonisti della vitamina K risulta essere meno efficace rispetto all'EBPM, a causa di un elevato rischio di instabilità dell'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. Per quanto riguarda i nuovi anticoagulanti orali (NAO) non sono disponibili attualmente dati sufficienti per sostenerne l'uso per il trattamento iniziale del TEV acuto in pazienti con cancro. Le EBPM dovrebbero essere usate per un minimo di 3 mesi per trattare il TEV dei pazienti oncologici. 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. Pertanto, 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, raccomandandone il proseguimento quoad vitam o fino a persistente attività del cancro, in assenza di controindicazioni di tipo emorragico.

Nel caso di pazienti con trombocitopenia si possono utilizzare dosi piene di anticoagulante per il trattamento del TEV se la conta piastrinica è $>50000/\text{mm}^3$ e non vi è alcuna evidenza di sanguinamento; 50% della dose piena per una conta di $20000-50000/\text{mm}^3$; mentre va sospesa l'anticoagulazione se la conta è $<20000/\text{mm}^3$.

Inoltre, bisogna tener presente come spesso il TEV idiopatico (o meglio apparentemente tale) possa essere manifestazione di un cancro occulto; fino al 10% dei pazienti con TEV non provocato 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 tal caso è raccomandato effettuare le opportune strategie di screening che prevedono esami del sangue, radiografia del torace, esami di screening età-correlati.

VASCULOPATIE PERIFERICHE

Alcuni agenti antineoplastici sono stati associati allo sviluppo di arteriopatie periferiche, potendo interessare fino al 30% dei pazienti in trattamento. In particolare si tratta degli inibitori delle tirosin-chinasi nilotinib e ponatinib impiegati per la terapia della Leucemia Mieloide Cronica. Tale complicanza può manifestarsi precocemente o anche a distanza di anni dal trattamento antineoplastico. Altre possibili manifestazioni di vasculopatia arteriosa periferica sono rappresentate dal Fenomeno di Raynaud e dallo stroke ischemico, ad esempio in seguito a trattamento con L-asparaginasi, cisplatino, methotrexate, 5-FU e paclitaxel. Lo stroke ischemico, inoltre, può rappresentare una complicanza dell'irradiazione mediastinica, cervicale o cranica. I meccanismi responsabili in questo caso sono rappresentati dal danno endoteliale e dalla formazione di trombi nei piccoli vasi, mentre a livello dei vasi di medio e grosso calibro si possono verificare occlusione di vasa vasorum con necrosi della tonaca media e fibrosi, fibrosi dell'avventizia ed aterosclerosi accelerata. Gli stessi processi possono interessare l'aorta e le altre arterie periferiche.

Nei pazienti in trattamento con tali agenti è raccomandato effettuare uno screening iniziale che preveda la valutazione dei fattori di rischio cardiovascolari, la misura dell'indice caviglia-braccio ed un esame obiettivo. In presenza di sintomi sarà dunque opportuno effettuare uno studio ecocolorDoppler ed eventualmente, in caso di conferma di arteriopatìa periferica, intraprendere l'appropriata terapia medica o di rivascolarizzazione.

I pazienti sottoposti a trattamento radiante per tumori del capo, del collo o per linfoma, dovrebbero essere sottoposti a screening ultrasonografico soprattutto a 5 anni di distanza dalla radioterapia, con follow-up almeno ogni 5 anni o più ravvicinato se clinicamente indicato.

5. GESTIONE DEL PAZIENTE CARDIO-ONCOLOGICO

Prima di iniziare il trattamento antineoplastico, come è stato già anticipato, è opportuno sottoporre il paziente oncologico ad una valutazione cardiologica completa che includa la rilevazione dei fattori di rischio cardiovascolare, l'elettrocardiogramma e la misurazione della funzione ventricolare sinistra all'ecocardiografia. Se presenti, al fine di ridurre il rischio di cardiotossicità, è necessario correggere efficacemente **i fattori di rischio cardiovascolare**. Innanzitutto, un corretto stile di vita, che comprenda una sana alimentazione, l'abolizione del fumo, il controllo del peso e l'esercizio fisico regolare, dovrebbe essere fortemente incoraggiato sia dall'oncologo/ematologo che dal cardiologo. In particolare, l'esercizio aerobico si è rivelato essere una promettente strategia non farmacologica per prevenire e/o trattare la CTX indotta dalla chemioterapia. La camminata e la bicicletta sono state le attività fisiche principalmente testate e il beneficio sembra essere maggiore quando gli esercizi sono più intensi, senza che si raggiunga, però, l'esaurimento muscolare, che dovrebbe essere fortemente scoraggiato. L'esercizio fisico potrebbe ridurre la CTX dopo terapia con antracicline ed è stato dimostrato che può essere efficace nel diminuire il rischio di CTX indotto da chemioterapia nei sopravvissuti al cancro al seno. L'alimentazione, inoltre, gioca un ruolo fondamentale nei pazienti neoplastici. In particolare la malnutrizione è un problema comune nei pazienti affetti da cancro, come conseguenza di uno squilibrio tra esigenze nutrizionali del paziente, richiesta metabolica del tumore e disponibilità di nutrienti. La malnutrizione proteica oscilla tra il 30% e l'85% nei pazienti oncologici, ed è stato dimostrato che favorisce lo sviluppo di CTX da antracicline. Andando, infatti, ad influenzare il metabolismo di doxorubicina ed epirubicina, ne riduce l'eliminazione, aumentando dunque l'esposizione cardiaca alla loro azione. Va parimenti considerato il risvolto della medaglia. In caso di obesità, infatti, il rischio di CTX aumenta proporzionalmente al BMI (Tabella 4). Nei pazienti in sovrappeso (BMI > 25) o obesi va promosso uno stile di vita sano e la riduzione del peso corporeo. Va, dunque, incoraggiato un modello alimentare ricco di verdura, frutta e cereali integrali, secondo quanto raccomandato dalle linee guida della Società Americana di Oncologia sull'alimentazione per la prevenzione del cancro e dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla prevenzione cardiovascolare; 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, ridurre il consumo di sale a < 5g/die, ridurre il consumo di acidi grassi saturi a <10% dell'apporto calorico giornaliero, consumare pesce 1-2 volte

alla settimana e limitare il consumo di vino a non più di 1 bicchiere al giorno per le donne o 2 bicchieri al giorno per gli uomini.

Per il trattamento dell'ipertensione arteriosa va prediletto l'uso di ACE-I/Sartani e Beta-Bloccanti che hanno dimostrato un effetto cardioprotettivo. Il profilo lipidico e il profilo glicemico dovranno essere indagati e se appropriato dovrà essere iniziato un trattamento con statine o ipoglicemizzante. In caso di una **cardiopatía pre-esistente** sarà necessario ottimizzare la terapia medica cardiologica prima di iniziare una qualsivoglia terapia oncologica.

Durante la valutazione cardiologica basale andrà inoltre indagata la **presenza di sintomi o segni cardiologici** che possano necessitare di ulteriori approfondimenti diagnostici di II livello e di terapia (es. valutare ischemia inducibile e necessità di rivascolarizzazione). Vedasi schema 1 e 2.

Nel caso di trattamento con **antracicline**:

- **Se il/la paziente presenta alla valutazione basale (prima del trattamento oncologico) una FE conservata (superiore al 50%)** può cominciare il trattamento antineoplastico. In tale fase se disponibile è auspicabile anche la **misurazione di GLS e/o della TnI**.

I controlli andranno ripetuti a completamento della terapia con ANT (in genere dopo 3 mesi) e quindi a 6-12 mesi e successivamente come schematizzato in Tabella 5, questo nel caso in cui non si siano verificati eventi tossici acuti. In quest'ultimo caso risulterà necessario effettuare dei controlli con tempistiche più brevi. Nei pazienti trattati con alte dosi (doxorubicina >240 mg/m²) deve essere considerata la rivalutazione prima di ogni dose aggiuntiva di 50 mg/m².

Se il/la paziente effettua trattamento con **trastuzumab**, andranno effettuate le valutazioni sopradette ogni 3 mesi durante il trattamento, alla fine del trattamento e a tre mesi dalla fine del trattamento. Se il trattamento con trastuzumab è stato preceduto da un trattamento con ANT è consigliabile una valutazione anche a 6 mesi dal termine del trattamento (Tabella 6).

Nei pazienti che ricevono inibitori tirosinchinasici potenzialmente cardiotossici (es. sunitinib, sorafenib) è raccomandata dopo la valutazione basale, una rivalutazione ad un mese e poi ogni tre mesi.

Nel caso in cui sia disponibile la valutazione del GLS e/o della troponina si potranno verificare le seguenti condizioni:

- **Se il/la paziente presenta alla valutazione basale una FE che risulta essere superiore al 50% ma alterazione di GLS e/o TnI**, potrà iniziare il trattamento antineoplastico ma è consigliabile una stretta sorveglianza cardiologica.
- **Se il/la paziente presenta alla valutazione basale una FE inferiore al 50%: andrà consultato il team cardio-oncologico per valutare caso per caso la migliore strategia da**

seguire per il paziente. Tale scelta dovrà tenere conto dello stadio della patologia neoplastica (e quindi conseguentemente dell'intento del trattamento), del beneficio atteso dallo specifico trattamento, della disponibilità o meno di alternative terapeutiche ugualmente efficaci in quel dato setting (adiuvante, neoadiuvante, metastatico) non gravate dallo stesso rischio di cardiotoxicità, dalla presenza o meno di sintomi cardiologici e dalla severità degli stessi.

Nel caso si propenda per il trattamento potenzialmente cardi tossico potranno essere scelti dei protocolli di chemioterapia "tailored" sul paziente (riduzione della dose, scelta di formulazione alternativa, etc.). Dovrà essere preventivamente iniziata una terapia cardioprotettiva con ACEI e/o BB e programmati dei controlli ravvicinati, (prima di ogni ciclo di terapia). Il Cardiologo dovrà indagare la causa della riduzione della FE, e laddove non fosse già nota andrà ricercata l'eziologia (test provocativo di ischemia miocardica e se necessario coronarografia).

FOLLOW UP

Numerosi studi hanno dimostrato che più precoce è l'intervento cardioprotettivo e minore sarà la probabilità che si instauri uno scompenso cardiaco conclamato ed inoltre che maggiore sarà la possibilità di recupero.

E' evidente che un monitoraggio basato sui soli sintomi è insufficiente, ed è raccomandato il monitoraggio seriato della funzione ventricolare sinistra sempre con la stessa tecnica utilizzata alla valutazione basale.

Se durante il trattamento con farmaci che possono dare **tossicità di I tipo (antracicline)** si verifica una riduzione della **FE di 15 punti percentuali** e con una FE di sotto del **50%** il trattamento va sospeso, va instaurata una terapia cardioprotettiva con ACE-inibitori e/o beta-bloccanti e il paziente va ricontrollato a 3-4 settimane; se la riduzione della FE si conferma è consigliabile valutare valide alternative terapeutiche oncologiche o, se è necessario proseguire il trattamento, andranno eseguiti controlli ecocardiografici ravvicinati. Se l'FE si riduce al disotto del 40% la chemioterapia va sospesa. Casi particolari andranno valutati singolarmente.

Se si verifica una riduzione dell'FE > 15% rispetto al valore basale ma con FE > 50% il trattamento oncologico può essere proseguito sotto stretto follow up ecocardiografico. Andrà iniziata/ottimizzata la terapia cardiologica. Vedi schema 3.

Nella Tabella 5 viene riportato il timing del follow up cardiologico consigliato in base alla dose cumulativa di antracicline.

Nel caso sia disponibile la misurazione del GLS e/o della TNI, se il/la paziente da trattare ha una FE > 50% ma si verifica una riduzione percentuale relativa del GLS > 15% rispetto al valore basale oppure se si verifica un aumento della troponina, segni di cardiotossicità iniziale, il trattamento antineoplastico andrà continuato ma il paziente dovrà essere sottoposto a follow up cardiologico ravvicinato. Alcune evidenze supportano l'inizio di un trattamento preventivo con enalapril (ESMO Guidelines 2012) in caso di aumento della troponina ed in assenza di variazioni della FE; in generale è ragionevole pensare ad un trattamento con farmaci cardioprotettivi (ACE-I/BB) qualora venga diagnosticato un danno subclinico (riduzione del GLS) anche se le evidenze in letteratura attualmente non sono sufficientemente robuste per raccomandarlo e si attendono i risultati dello studio SUCCOUR.

Anche per quanto riguarda il **Trastuzumab** va effettuato un monitoraggio ecocardiografico della frazione di eiezione e auspicabilmente del GLS e/o della troponina

- se la frazione di eiezione scende al di sotto del 40% viene consigliata la sospensione del trattamento, va iniziata la terapia cardioprotettiva e il paziente va rivalutato a 4 settimane ecocardiograficamente per eventuale ripresa del trattamento.
- Se scende al di sotto del 50% ma si mantiene al di sopra del 40%, bisogna distinguere 2 casi. A) se la riduzione è stata superiore al 15% rispetto al valore basale, il trattamento va sospeso ed il paziente rivalutato ecocardiograficamente a 4 settimane per eventuale ripresa del trattamento. B) se la riduzione è stata inferiore al 15% rispetto al valore basale, il trattamento può essere proseguito sotto stretto monitoraggio ecocardiografico. In ogni caso si consiglia di iniziare il trattamento cardioprotettivo con ace-inibitori e beta-bloccanti (Schema 4) e tabella 6) tratta da “Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM: Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico”

I pazienti che durante il trattamento con agenti cardiotossici presentano sempre troponina negativa e GLS normale possono essere ritenuti a basso rischio e pertanto non necessitano di stretto follow up cardiologico a lungo termine. La spesa sanitaria dunque, risulterà aumentata nelle prime fasi di gestione del/della paziente, ma potrà recuperare non solo in termini economici ma anche in termini clinici, nel lungo termine. Questo ragionamento non può essere applicato a pazienti con fattori di rischio aggiuntivi (come ad es. radioterapia, polichemioterapia, anziani, pazienti che hanno ricevuto il trattamento antineoplastico nell'infanzia) per i quali il follow up va comunque proseguito.

- NOTA: Se il/la paziente non è sottoposto alla misurazione di GLS e TnI, il follow-up dovrà essere a lungo termine.

Per i pazienti in trattamento con **inibitori anti-angiogenetici**, dato il possibile impatto sulla funzione ventricolare sinistra, va pure previsto un monitoraggio ecocardiografico della frazione di eiezione ogni 3 mesi (vedasi schema 5).

Oltre alla disfunzione ventricolare sinistra i trattamenti antineoplastici possono determinare come già visto ipertensione arteriosa (specie i farmaci antiangiogenetici), eventi ischemici, aritmie specie correlate ad allungamento dell'intervallo QT, alterazioni delle valvole cardiache e tromboembolismo venoso.

La gestione dell'ipertensione arteriosa nei pazienti trattati con farmaci antiangiogenetici viene riassunta nello schema 6.

I farmaci che posso determinare più frequentemente eventi ischemici sono riassunti in Tabella 7 quelli più frequentemente correlati ad aritmie in Tabella 8.

Nei pazienti che ricevono farmaci che possono indurre un allungamento dell'intervallo QT andrebbe effettuato un monitoraggio periodico elettrocardiografico e degli elettroliti in corso di trattamento (vedasi schema 7).

Una complicanza che può verificarsi frequentemente in pazienti oncologici specie se trattati contemporaneamente con chemioterapici e farmaci antiangiogenetici è il tromboembolismo venoso. Nello schema 8 è riassunto il trattamento consigliato.

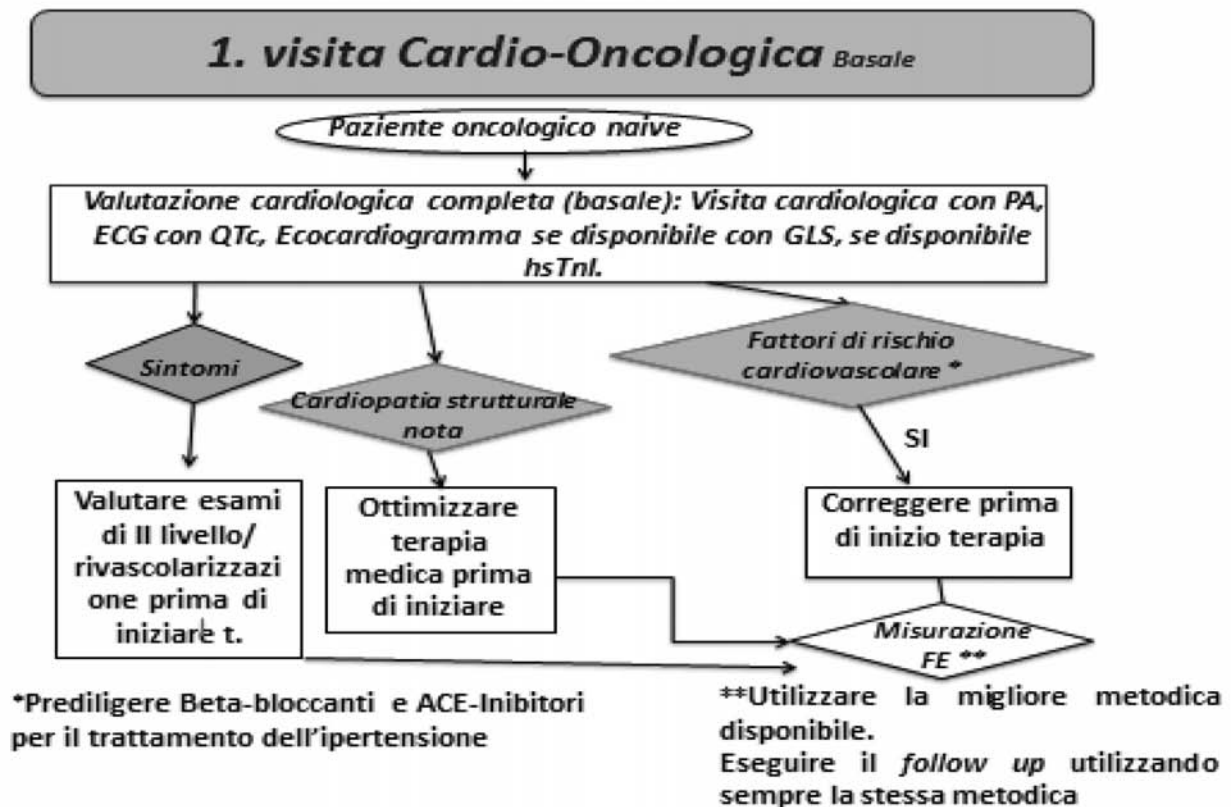
MONITORAGGIO CLINICO DEI PAZIENTI LUNGO - SOPRAVVIVENTI

La formulazione di un planning di controlli periodici finalizzati a cogliere precocemente l'insorgenza di segni e/o sintomi correlabili alla diagnosi di cardiopatie farmaco- e/o radio-indotte pone delle difficoltà oggettive, e si rende necessaria per una migliore gestione clinica di questi pazienti (schema 1-7). Inoltre, la tossicità cardiaca farmaco-indotta può avere tempi di latenza anche molto lunghi, di norma comunque superiori ai 5 anni, periodo in cui invece si concentra il maggior numero di controlli clinici oncologici finalizzati a cogliere eventuali recidive di malattia. Sebbene non esistano allo stato attuale linee guida internazionali finalizzate al monitoraggio a lungo termine dei pazienti oncologici guariti o potenzialmente tali, che siano stati esposti a terapie potenzialmente cardiotossiche, il recente documento "Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM:Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico" ha proposto uno schema di monitoraggio a lungo termine della cardiotossicità da antracicline, in relazione alla dose somministrata (Tabella 5).

Argomento di più solida consistenza è invece l'educazione del paziente ad adottare stili di vita, legati all'alimentazione, all'attività fisica, all'astensione dal fumo e dell'alcol, che è noto correlano con un sensibile contenimento del rischio di andare incontro ad accidenti cardio-vascolari.

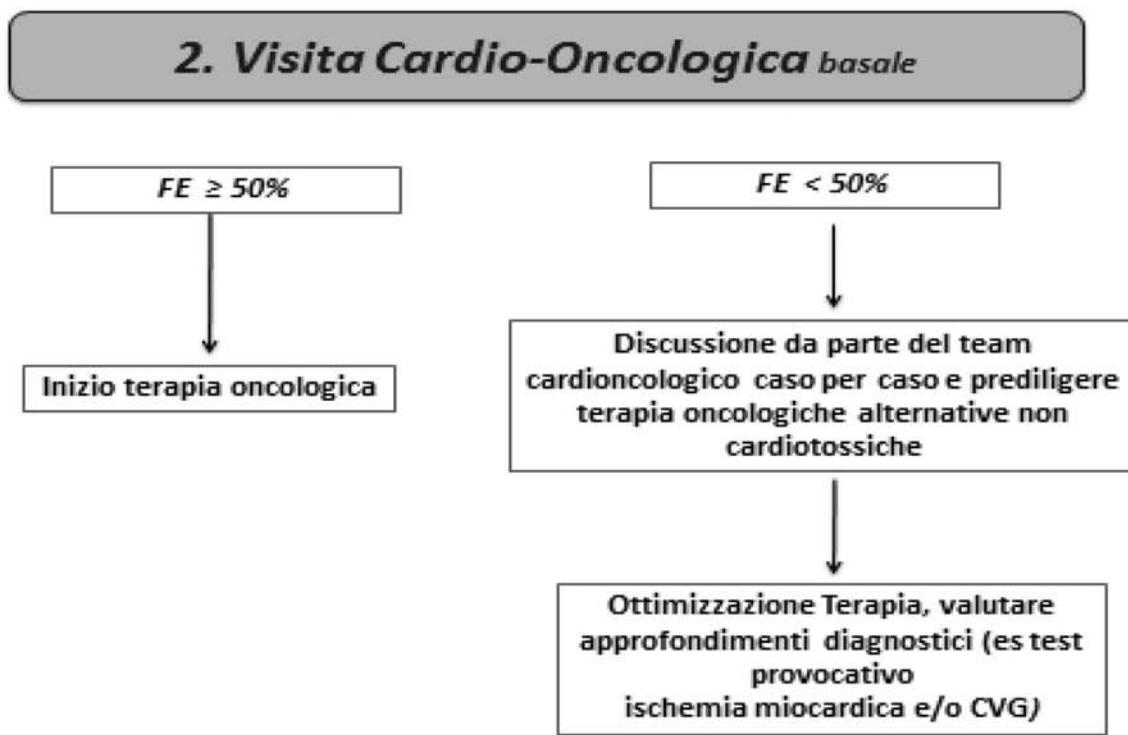
Allo stesso tempo si ritiene utile agire sui MMG perché contribuiscano all'educazione dei pazienti e siano partecipi nei programmi di prevenzione dell'obesità e della diagnosi precoce e dell'adeguato trattamento del diabete.

Schema 1: Valutazione Cardio-Oncologica basale

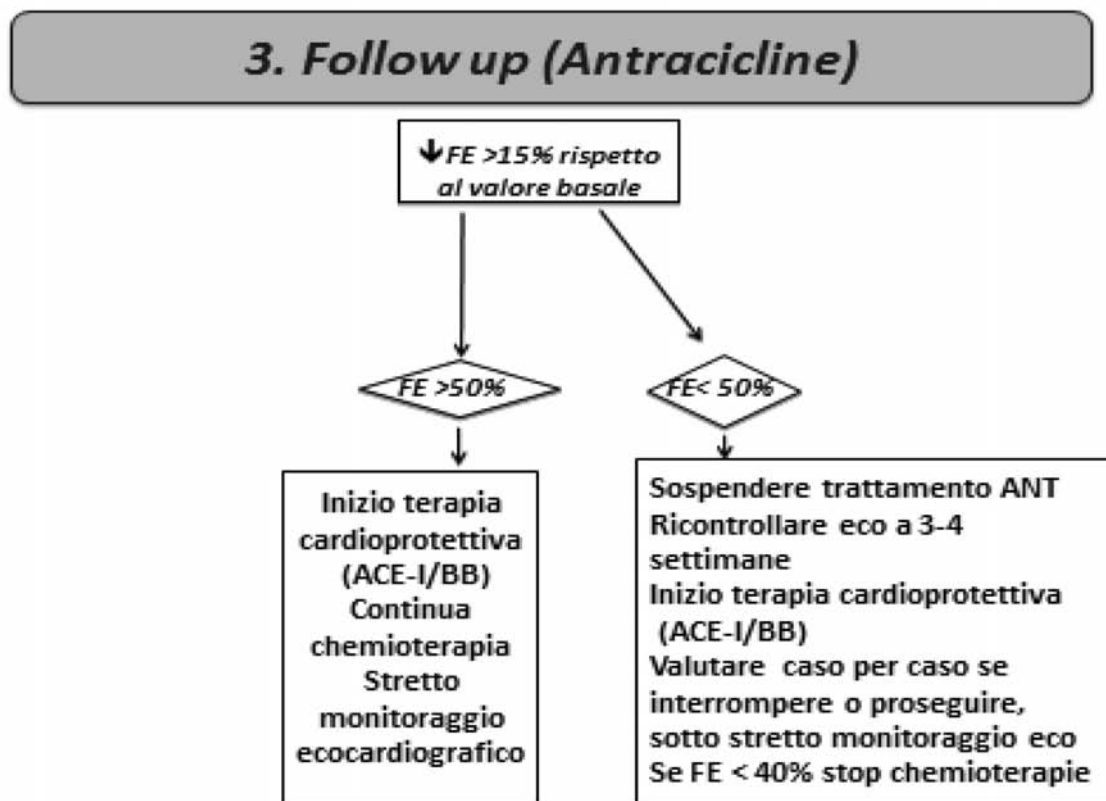


Legenda:

- PA pressione arteriosa
- GLS: Global Longitudinal Strain
- ECG: Elettrocardiogramma
- QTc: QT corretto
- hsTnl: Troponina I ad alta sensibilità
- FE: Frazione d'Eiezione
- t= trattamento

Schema 2: visita Cardio-Oncologica basale: management in base a FE

Se disponibile è consigliabile una valutazione basale del Global longitudinal strain (GLS) e/o della Troponina (TNI)

Schema 3: valutazione cardio-oncologica: follow-up pazienti trattati con antracicline

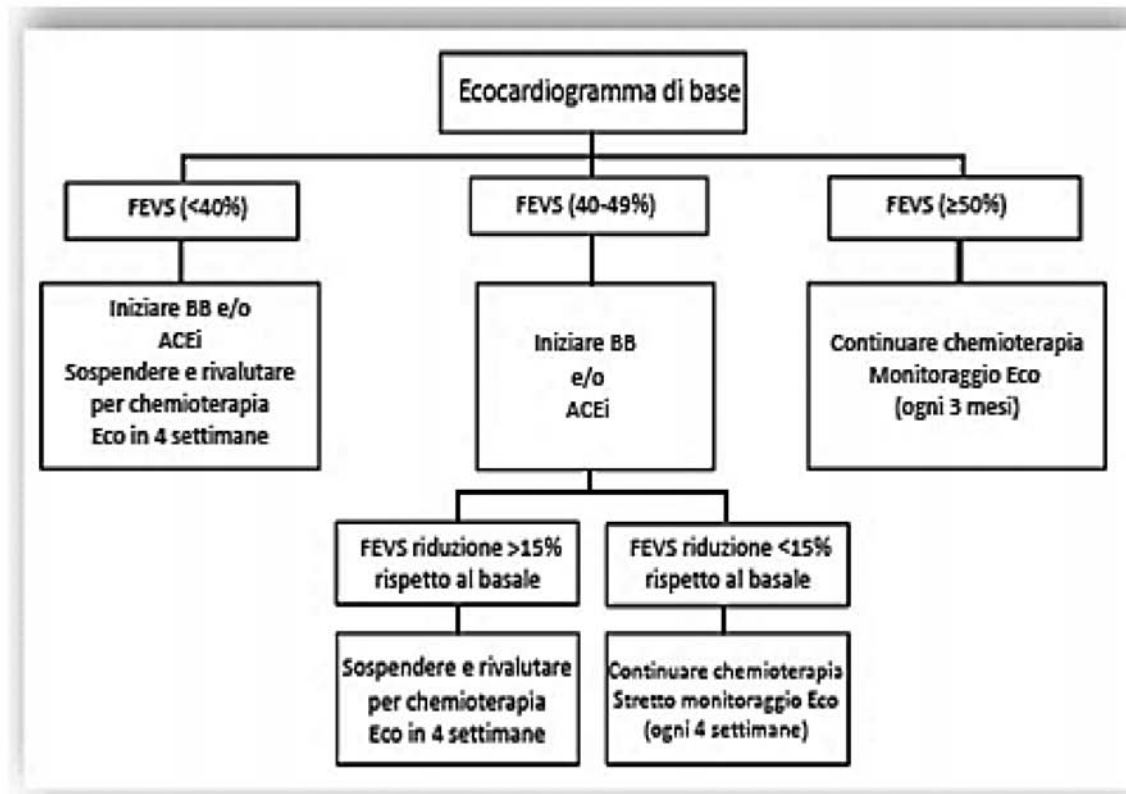
Da: Esmo Guidelines 2012

Legenda:

- FE: frazione di eiezione
- ACE-I: ace inibitore
- BB: beta-bloccante
- ANT: antracicline

Schema 4: management dei pazienti trattati con trastuzumab

(da Tarantini L, et al. Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM:Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico. G Ital Cardiol 2017;18(1):14-66)



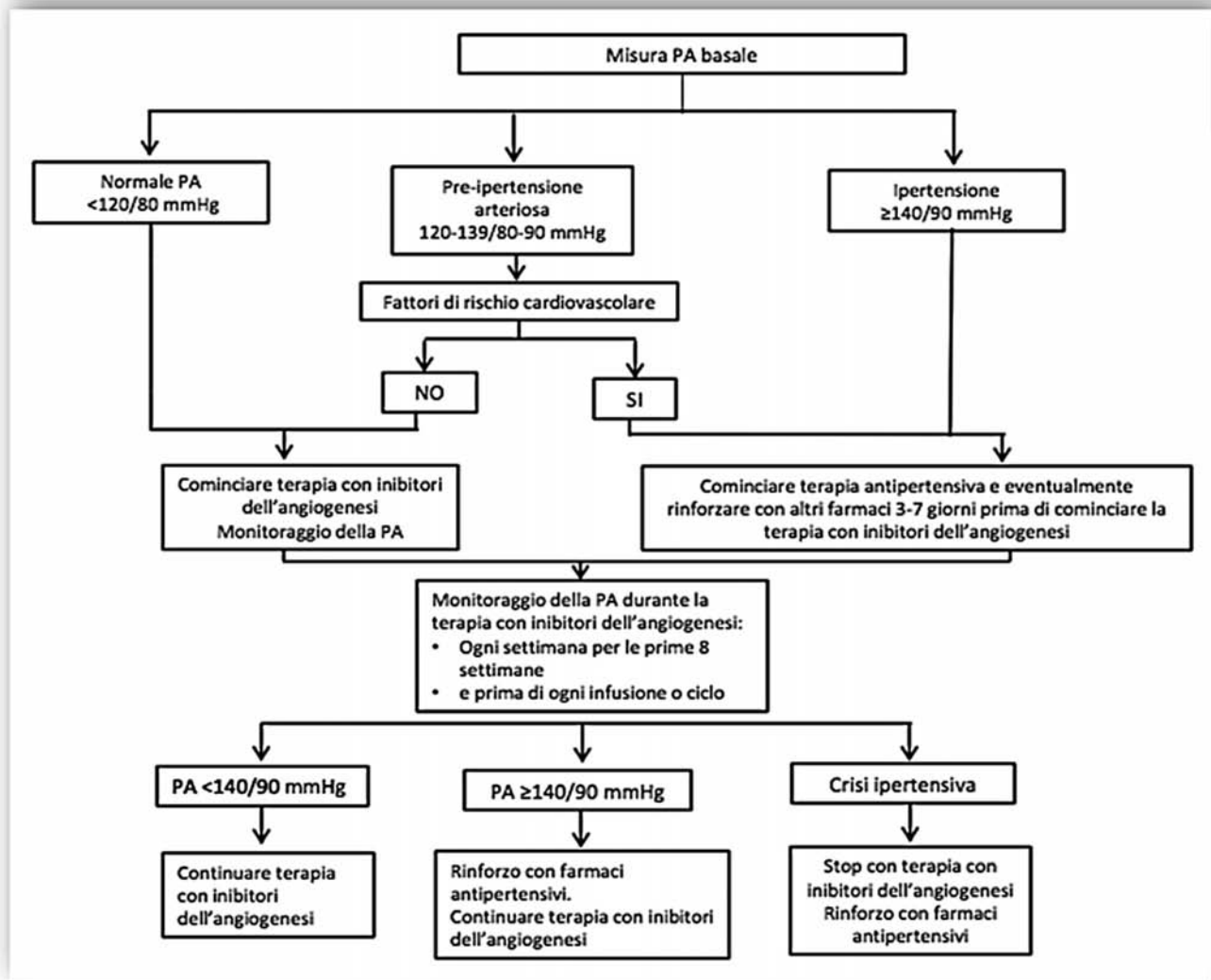
**Schema 5: management dei pazienti sottoposti a trattamento con farmaci antiangiogenetici
(da Tarantini L, et al. Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM:Snodi clinico-
gestionali in ambito cardioncologico. G Ital Cardiol 2017;18(1):14-66)**



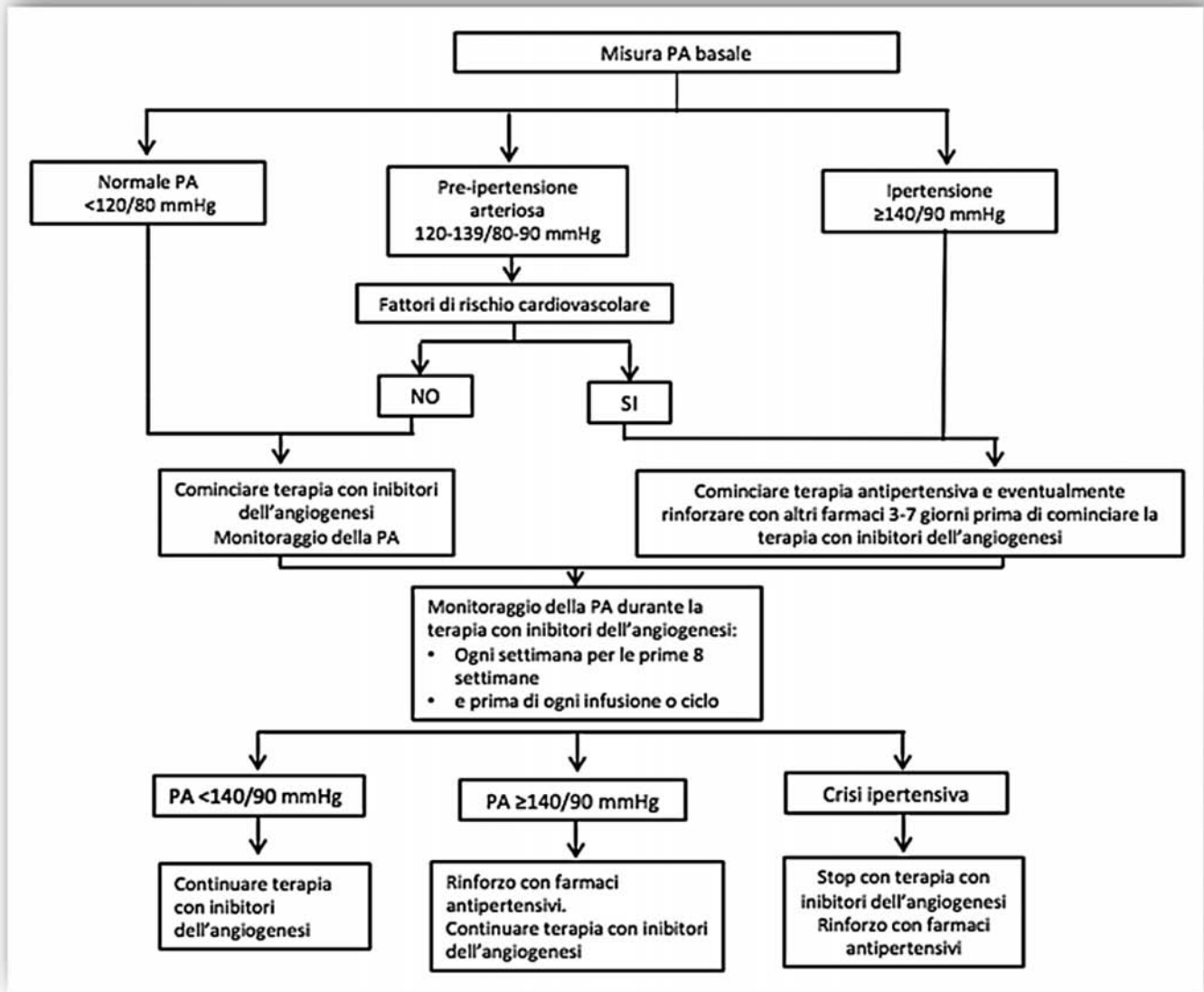
Follow up clinico ed ecocardiografico ogni 3 mesi in corso di trattamento

Se disponibile effettuare misurazione del GLS all'ecocardiogramma e/o della troponina

Schema 6: management dell'ipertensione arteriosa nei pazienti sottoposti a trattamento con farmaci antiangiogenetici (da Tarantini L, et al. Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM:Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico. G Ital Cardiol 2017;18(1):14-66)



Schema 7: management dei pazienti con aumentato rischio di prolungamento dell'intervallo QT
 (da Tarantini L, et al. Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM:Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico. G Ital Cardiol 2017;18(1):14-66)



Schema 8: Trattamento del tromboembolismo venoso (da Tarantini L, et al. Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM: Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico. G Ital Cardiol 2017;18(1):14-66)

	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.

6. CARDIO-ONCOLOGIA PEDIATRICA

PREMESSA

L'incidenza di neoplasie infantili (<14 anni) è di 164 nuovi casi/milione/anno. I continui miglioramenti nel trattamento hanno determinato un significativo aumento della sopravvivenza, ed oggi quasi l'80% dei bambini ed adolescenti hanno la possibilità di guarire. Sia alcuni chemioterapici che alcuni farmaci biologici, nonché la radioterapia, possono determinare CTX con influenza sulla prognosi quoad vitam et valetudinem.

Dall'insieme di tali elementi ne deriva la necessità stringente di sottoporre i pazienti oncologici in età pediatrica ad un monitoraggio cardiologico accurato al fine di mettere in campo idonee misure di prevenzione e terapia e, se necessario, modificare il programma terapeutico oncologico.

CONSIDERAZIONI

Per quanto riguarda la CTX delle terapie oncologiche utilizzate in età pediatrica valgono certamente gli stessi meccanismi fisiopatologici riportati per i pazienti adulti, anche se andrebbero considerate alcune peculiarità dei pazienti oncologici pediatrici ai fini della definizione di un migliore protocollo assistenziale che tenga conto anche dell'età.

1. Alcune neoplasie particolarmente frequenti nell'adulto (per es. tumore della mammella e del colon-retto), risultano quasi inesistenti in età pediatrica. Le neoplasie infantili sono infatti generalmente di derivazione embrionale e sarcomatosa mentre i carcinomi rappresentano una rarità in età pediatrica.
2. I pazienti oncologici in età pediatrica, rispetto agli adulti, si caratterizzano per una migliore prognosi e per una più lunga aspettativa di vita. Una migliore prognosi consente in alcuni casi la possibilità di utilizzare un minore carico terapeutico e cercare quindi di ridurre l'incidenza della CTX. Per es. in alcune patologie, come la Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA), il Linfoma di Hodgkin o il Tumore di Wilms, è possibile, in alcuni setting di pazienti con ottime possibilità di guarigione, ridurre il numero delle dosi di daunomicina nella fase di induzione, eliminare l'utilizzo della ANT o evitare la radioterapia.
3. La minore incidenza nei pazienti pediatrici di comorbidità quali diabete mellito, obesità o sindrome metabolica, che rappresentano fattori favorevoli allo sviluppo di CTX.
4. La maggiore aspettativa di vita dei pazienti oncologici pediatrici si traduce, anche alla luce del fatto che la forma più frequente di CTX è quella cronica, nell'utilità di un prolungato

follow-up cardiologico allo scopo di individuare le forme iniziali e precliniche. Questo consentirebbe un programma terapeutico più personalizzato ed in alcuni casi, l'utilizzo di agenti cardioprotettori o la pianificazione, fin dalle fasi iniziali, di una idonea terapia farmacologica.

.In relazione alla lunga aspettativa di vita, cui si è fatto cenno, la diagnosi precoce di CTX ha risvolti importanti sulla qualità della vita dei pazienti e sui costi economici a carico del SSN. Un programma di follow-up e diagnosi precoce della CTX, come per i pazienti adulti, si avvale di strumenti diagnostici non invasivi, sensibili ed in gran parte poco costosi.

Andrebbe inoltre tenuta in debita considerazione:

- 1) la presenza di cardiopatici in età pediatrica con modelli fisiopatologici assenti nei cardiopatici adulti e sui quali in letteratura non esistono dati sulla CTX secondaria a terapie antineoplastiche;
- 2) la presenza di una nuova classe di pazienti, i GUCH (cardiopatici congeniti adulti), numericamente in espansione per il miglioramento delle tecniche chirurgiche ed assistenziali e generalmente affidati anche in età matura ai cardiologi pediatri, che presentano anch'essi peculiarità fisiopatologiche non riscontrabili in altre categorie di cardiopatici.

Entrambe queste categorie di pazienti appaiono avere motivi anatomici e fisiopatologici per essere soggetti a rischio di scompenso cardiaco anche per alterazioni cardiotossiche "iniziali", sebbene i dati di letteratura siano al momento assenti.

FARMACI CARDIOTOSSICI UTILIZZATI IN ETA' PEDIATRICA

CHEMIOTERAPICI:

- **Antracicline:** Doxorubicina, Daunorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitoxantrone
- **Alchilanti:** Ciclofosfamide, Ifosfamide, Cisplatino, Busulfano
- **Anti-metaboliti:** Methotrexate, Fludarabina, Etoposide, 5-Fluorouracile

AGENTI BIOLOGICI

- **Anticorpi monoclonali:** Rituximab e Bevacizumab
- **Inibitori di TK:** Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Ponatinib, Sorafenib, Sunitinib, Vemurafenib, Crizotinib.

Anche nel paziente pediatrico si distinguono 2 forme di cardiotossicità indotta da chemioterapia (CT):

- **una forma acuta o subacuta**, molto rara, che si può manifestare già durante le prime somministrazioni dei chemioterapici e sino a 2 settimane dopo la fine del trattamento stesso. Le manifestazioni cliniche più frequenti sono in genere alterazioni della fase di ripolarizzazione ventricolare e della durata dell'intervallo QT all'ECG, ma possono verificarsi anche aritmie sopraventricolari e ventricolari fino ad episodi di ischemia coronarica acuta, scompenso cardiaco acuto e fenomeni tipo pericardite/miocardite;

- **una forma cronica** che si può distinguere in:

- cronica precoce, entro 1 anno dalla fine della chemioterapia;

- cronica tardiva, dopo 1 anno dalla fine della chemioterapia.

L'incidenza della cardiopatia cronica oscilla dal 5% al 65% dei casi trattati, in rapporto alla dose totale di farmaci chemioterapici somministrata ed alla durata del follow-up.

MONITORAGGIO CARDIACO DI PAZIENTI PEDIATRICI CON MALATTIE ONCOLOGICHE ED EMATOLOGICHE

L'approccio al paziente pediatrico dal punto visto clinico-biochimico-strumentale risulta sovrapponibile a quello relativo al paziente adulto, e così come per quest'ultimo risulta necessario e sostenibile sia sotto il profilo economico che biologico. Si rimanda al Capitolo - Gestione del paziente cardio-oncologico.

MONITORAGGIO CARDIOLOGICO IN ETÀ PEDIATRICA

Valutazione basale T0

ECG Standard (12 Derivazioni) Dosaggio troponina

Visita Cardiologica Dosaggio peptide natriuretico di tipo B

Ecocardiogramma

Rivalutazione (dopo 120 mg/mq di antracicline o 60 mg/Kg di ciclofosfamide) T1

ECG Standard (12 Derivazioni) Dosaggio troponina

Visita Cardiologica Dosaggio peptide natriuretico di tipo B

Ecocardiogramma

Rivalutazione (dopo 240 mg/mq di antracicline o 100 mg/Kg di ciclofosfamide) T2

ECG Standard (12 Derivazioni) Dosaggio troponina

Visita Cardiologica

Ecocardiogramma Dosaggio peptide natriuretico di tipo B

Rivalutazione prima di ogni dose ulteriore di antraciclina o ciclofosfamide (se > 1gr/mq) T3

ECG Standard (12 Derivazioni) Dosaggio troponina

Visita Cardiologica

Ecocardiogramma Dosaggio peptide natriuretico di tipo B

Rivalutazione dopo lo stop terapia e 1 volta all'anno per i successivi 5 anni

ECG Standard (12 Derivazioni) Dosaggio troponina

Visita Cardiologica

Ecocardiogramma

Stress test (se radioterapia)

Rivalutazione 1 volta ogni 2 anni per i successivi 10 anni

ECG Standard (12 Derivazioni) Dosaggio troponina

Visita Cardiologica

Ecocardiogramma

Stress test (se radioterapia).

7. CARDIOTOSSICITA' RADIOINDOTTE

La Radioterapia (RT) utilizzata nei tumori del mediastino o della mammella può determinare coronaropatia con stenosi prevalentemente ostiali, valvulopatie (aorta e mitrale), disfunzione ventricolare (legata all'uso concomitante delle ANT), pericardite cronica essudativa, costrittiva, essudativa-costrittiva, aritmie (soprattutto tachicardia sinusale inappropriata) e morte improvvisa.

Il rischio di una cardiopatia attinica rilevante dal punto di vista clinico è legato alla dose totale (maggiore per dosi superiori a 30 Gy) (Tabella 9), alla sede (maggiore per irradiazione toracica sinistra), alla giovane età, al tempo dell'esposizione, all'epoca del trattamento (più elevato per quelli eseguiti fino agli anni '90), al tipo di radiazioni (cobalto), all'uso di ANT, alla presenza di fattori di rischio convenzionali per la cardiopatia ischemica.

Il rischio di morbilità e di mortalità cardiovascolare inizia ad aumentare entro i primi 5 anni dopo l'esposizione e continua a crescere nel tempo (>20% dopo 20 anni e oltre). Prima di iniziare la radioterapia, nei pazienti a rischio è necessaria un'accurata anamnesi con visita cardiologica e un esame ecocardiografico; inoltre, va pianificata una strategia di prevenzione per ridurre i fattori di rischio cardiovascolare e una correzione degli stili di vita: abolizione del fumo, dieta, attività fisica aerobica.

Il rischio relativo di morte riportato per miocardiopatia nei pazienti trattati con RT del mediastino è incrementata da 1,5 a 3 volte rispetto ai pazienti non trattati. Si considerano ad alto rischio i pazienti di età inferiore a 50 anni.

Lo studio dei soggetti sottoposti a RT ha portato ulteriori conferme sull'esistenza di una significativa relazione tra esposizione a Radiazioni Ionizzanti ed aumento di rischio dell'insorgenza di patologie cardiovascolari. Molti dati sono presenti in letteratura sulle donne affette da carcinoma mammario e trattate con RT con dosi totali a fine trattamento comprese tra i 40 e 50 Gy. Questi dati dimostrano che nelle donne in cui il carcinoma era localizzato alla mammella sinistra, l'incidenza di morte per patologia cardiaca risultava maggiore, rispetto alle pazienti affette da neoplasia nella mammella destra. È stato stimato che il rischio di morte per patologia cardiaca è superiore al 44% nelle donne trattate per cancro alla mammella sinistra, rispetto a quelle con cancro alla mammella destra, quindi il beneficio clinico legato alla sopravvivenza al cancro è controbilanciato dall'incremento di rischio di sviluppare patologie cardiache. Inoltre, negli ultimi anni due studi di un gruppo olandese, utilizzando una coorte di 1200 soggetti affetti da malattia di Hodgkin e trattati con RT, ha dimostrato, con un follow-up di 35 anni, che circa il 4% dei pazienti moriva per patologia cardiovascolare.

In particolare alte dosi di radiazioni all'atrio sinistro ed alla vena cava superiore sembrano essere correlate con un'aumentata mortalità. I risultati mostrano come, anche entro pochi anni dal trattamento, la dose ricevuta dal cuore sia associata ad un piccolo incremento di mortalità per cause non correlate al tumore ed indica quali specifiche regioni del cuore sono più a rischio. Questi dati pongono le basi per l'utilizzo di tecniche radioterapiche che risparmino al meglio il cuore. Saranno necessari ulteriori dati, per meglio comprendere se sarà possibile risparmiare tali strutture, se questo avverrà a scapito di altre strutture e se potrà incrementare la sopravvivenza. Le tecniche di irradiazione più recenti, come ad esempio la pianificazione tridimensionale del trattamento con la dose volumi istogramma, la radioterapia ad intensità modulata (IMRT), quella guidata dalle immagini (IGRT), hanno il potenziale per ridurre il rischio di irradiazioni che possano causare problematiche cardiache. Studi a lungo termine potranno valutare gli effetti di queste nuove tecnologie sul cuore.

VASCULOPATIE E RADIOTERAPIA

È noto che il principale meccanismo legato alla comparsa di patologie cardiovascolari è la formazione di placche ateromasiche. Non è ancora stato possibile definire pienamente i meccanismi primari di azione attraverso cui si manifesta il danno aterosclerotico radio-indotto. Un numero elevato di effetti, come il danno endoteliale, l'infiltrazione lipidica e di cellule infiammatorie e l'attivazione lisosomiale, invece, sono ampiamente documentati.

Il meccanismo alla base del danno vascolare radio-indotto è riconducibile a disfunzioni dell'endotelio, fattori come il fumo e la dislipidemia sembrano fungere da acceleratori del danno, mentre la radiazione può indurre, a livello delle arterie ed, in particolare a livello coronarico, cambiamenti di carattere fibrotico. Sembra che l'effetto combinato di irradiazione ed altri fattori di rischio possano aumentare e accelerare il processo aterosclerotico. E' altresì noto che l'irradiazione induce aumento dello stress ossidativo che partecipa attivamente alla formazione del danno.

Alcune molecole pro-infiammatorie (citochine e fattori di crescita) possono stimolare la proliferazione endoteliale radio-indotta, la proliferazione di fibroblasti, la deposizione di collagene e quindi la fibrosi che porta all'evoluzione della placca ateromasica. Il danno endoteliale conseguente all'irradiazione determina secrezione di trombomoduline. Queste insieme ad altre molecole pro-infiammatorie incrementano l'attrazione dei leucociti sull'endotelio (chemiotassi), con conseguente infiltrato infiammatorio sub-endoteliale. La proliferazione intimale del tessuto fibroso, conseguente all'infiammazione, porta all'occlusione del lume vascolare. La placca ateromasica conseguente a radiazione non è tuttavia istologicamente distinguibile da quella non radio-indotta. Tuttavia, nella placca radio-indotta, la tonaca media risulta maggiormente distrutta, mentre l'avventizia subisce un notevole ispessimento con presenza di maggiore fibrosi. In

particolare lo studio dei vasi coronarici ha mostrato che il danno da irradiazione è caratterizzato anche da una diminuzione delle cellule di muscolatura liscia dello strato muscolare e da fibrosi dell'avventizia.

Nel processo infiammatorio risulta fondamentale l'adesione dei leucociti all'endotelio vascolare, mediata dal rilascio di selectine dall'endotelio, e l'espressione di molecole di adesione, come le E-selectine e ICAM1. Numerosi studi *in vitro* su colture cellulari di cellule endoteliali e del midollo osseo hanno dimostrato che radiazioni nell'intervallo 1-5 Gy determinano un'iperespressione delle E-selectine, nonché di altre molecole pro-infiammatorie. È stato altresì dimostrato che un'irradiazione a basse dosi, cioè nell'intervallo 0,1-1 Gy, determina ipo-espressione delle molecole di adesione leucocitaria, con concomitante effetto antinfiammatorio. Sulla scorta di questi studi è stato quindi ipotizzato che l'iperespressione delle molecole pro-infiammatorie, dopo esposizione ad alte dosi di radiazioni, determina danno endoteliale, conseguente all'attivazione del processo infiammatorio a livello sub-endoteliale. (Figura 4)

Dose/Volume Constrains

I limiti di dose attualmente disponibili sono riferiti al cuore in toto, il cui volume viene contornato su immagini TC. Tuttavia, al fine di definire accuratamente la dose ricevuta dai diversi segmenti cardiaci, è raccomandabile il contornamento accurato di tutte le strutture (apparati valvolari, camere cardiache e arterie coronarie).

- **Frazionamento convenzionale (1.8 – 2.0 Gy/die)**
- Tossicità acuta (pericardite) $D_{mean} < 26\text{Gy}$ oppure $V_{30} < 46\%$
- Complicanze Cardiovascolari croniche (>10 anni)
- Carcinoma mammario: $V_{25} < 10\%$ (mortalità 1% a 15 anni su modelli predittivi)
- Neoplasie polmonari: $V_{40} < 40\%$ oppure $V_{30} < 45\%$
- Linfomi con localizzazione mediastinica : $D_{mean} 15\text{ Gy}$ (cuore in toto)

- **Ipfrazionamento (SBRT) > 8 Gy/die**
- Dose soglia (<15 cc) 16 Gy se trattamento in seduta singola, 24 Gy se trattamento in 3 sedute (8 Gy/frazione)
- 32 Gy se trattamento in 5 sedute (6,4 Gy/frazione)

Fattori di rischio

I fattori che possono determinare un ulteriore incremento di rischio sono:

- Elevato profilo di rischio cardiovascolare (diabete e IRC)
- Patologia cardiaca preesistente

- Lungo intervallo di tempo intercorso dall'esposizione al trattamento RT
- Limiti di dose o volume eccedenti le raccomandazioni QUANTEC
- Trattamenti sistemici combinati con farmaci potenzialmente cardi tossici.

Inquadramento cardiologico pre-trattamento

- Visita cardiologica + ECG + Ecocardiogramma.
- Valutazione fattori di rischio cardiovascolare e stima del rischio cardiovascolare.

NOTE:

1. I pazienti diabetici o affetti da insufficienza renale cronica ($GFR < 60$ ml/min sec. Cockcroft) sono considerati ad alto rischio.
2. Esecuzione di test di ischemia in paziente con coronaropatia nota che deve essere sottoposto a trattamento radioterapico (se non eseguito negli ultimi 12 mesi).
3. Adeguata terapia farmacologica pre-trattamento radiante alla luce della valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare.

Follow-up (Figura 5)

Pazienti senza cardiopatia nota

- Visite cliniche periodiche da parte di Radioterapista Oncologo e Oncologo ed Ematologo di riferimento con valutazione annuale della comparsa di nuovi segni e/o sintomi di cardiopatia (angina, ipertensione, scompenso cardiaco, soffi cardiaci, episodi sincopali) o vasculopatia.
- Visita cardiologia secondo necessità clinica.
- A 5 anni dopo Radioterapia: visita cardiologia + ECG + Ecocardiogramma. In pazienti selezionati per elevato rischio cardiovascolare possibile indicazione a test di ischemia.
- A 10 anni dopo Radioterapia: visita cardiologia + ECG + Ecocardiogramma. In pazienti selezionati per elevato rischio cardiovascolare possibile indicazione a test di ischemia.

NOTA: Tutti i pazienti asintomatici, dopo 10 anni dal trattamento radiante, dovrebbero proseguire il follow-up cardiologico ogni 5 anni.

Pazienti con cardiopatia nota

- Percorso di follow-up personalizzato impostato dal cardiologo alla visita pre-trattamento Radioterapico
- A 5 anni dopo Radioterapia: visita cardiologia + ECG + Ecocardiogramma
- A 10 anni dopo Radioterapia: visita cardiologia + ECG + Ecocardiogramma. In pazienti selezionati per elevato rischio cardiovascolare possibile indicazione a test di ischemia

NOTA: Tutti i pazienti asintomatici, dopo 10 anni da trattamento radiante, dovrebbero proseguire il follow-up cardiologico ogni 5 anni.

Radiazioni e CIEDs

Negli ultimi decenni lo sviluppo dell'elettronica e della micromeccanica ha consentito la miniaturizzazione e il perfezionamento di molti dispositivi utilizzati in medicina. Sia i pacemaker che i defibrillatori sono dispositivi che elaborano segnali elettrici e sono per loro natura intrinsecamente sensibili alle interferenze elettromagnetiche. È noto che terapie con radiazioni hanno un effetto sul funzionamento dei pacemaker e ICD (CIEDs) per mezzo di una interferenza elettromagnetica o per effetto delle radiazioni ionizzanti.

Nel 1994 furono pubblicate le linee guida AAPM che classificano il rischio durante il trattamento radiante per i pazienti e la dose massima tollerabile dai devices. Da allora ad oggi la tecnologia si è significativamente evoluta; in particolare, l'utilizzo di CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor) nei circuiti dei CIEDs più recenti rende i dispositivi più radiosensibili dei precedenti che utilizzavano transistor bipolari.

Gli effetti delle radiazioni sui dispositivi cardiaci impiantabili possono essere dovuti sia a distruzione dei componenti elettrici, spesso per irradiazione diretta, sia per effetti sulla memoria RAM mediante radiazione secondaria, di scattering o per interferenza elettromagnetica.

L'irraggiamento diretto del dispositivo causa danni elettrici ed è possibile determinare il punto di rottura di un determinato componente elettrico. L'effetto dell'esposizione temporanea a radiazione può invece variare dall'inibizione della stimolazione all'incapacità di comunicare con il programmatore, dalla disattivazione della terapia shock inappropriati. Inoltre, gli effetti dovuti a radiazione elettromagnetica sono differenti a quelli dovuti a radiazione di scattering o radiazione secondaria.

Man mano che le dimensioni e il voltaggio operativo dei dispositivi si riducono per soddisfare le richieste di mercato, la sensibilità dei dispositivi alle radiazioni aumenta in modo repentino.

La radiazione può, direttamente o indirettamente, indurre una ionizzazione che causa una modifica dei dati. La ionizzazione, lascia il circuito elettrico intatto ma dà luogo ad errore dati; questo tipo di interazione è detto Soft Error (SER Soft Error Rate). I SER, nei dispositivi con semiconduttori, sono dovuti a tre tipologie di radiazione: radiazione alfa, neutroni ad alta energia derivanti dalla radiazione cosmica, e/o interazione fra neutroni termici e il ^{10}B contenuto all'interno dei dispositivi.

Purtroppo, oltre quelle della AAPM, non sono state implementate linee guida a livello europeo e/o mondiale per il trattamento di pazienti con dispositivi impiantati. Recentemente, Hurkmans et al., hanno sviluppato delle linee guida secondo l'esperienza olandese che ha portato alla definizione di una flow-chart (Figura 6). A tal proposito, le dosi massime sotto le quali operare sono piuttosto variegate; tipicamente si indica una dose massima pari a 2 Gy per i pacemaker e 1 Gy per i defibrillatori. Non si fa accenno a dosi derivanti da altre radiazioni e, in particolare, l'interazione fra i dispositivi ed i neutroni non è del tutto chiara, se non quasi sconosciuta.

PROCEDURA DA TENERE CON I PAZIENTI PORTATORI DI STIMOLATORE CARDIACO.

Durante il consulto iniziale.

Il Radioterapista oncologo verifica il posizionamento dello stimolatore in rapporto ai campi di irradiazione potenziali. Se lo stimolatore risulta dentro o ai bordi dei campi si chiede al cardiologo di spostarlo o di rimpiazzarlo.

Durante la pianificazione dell'irradiazione.

Se lo stimolatore presenta il rischio di trovarsi dentro o in prossimità di un fascio di irradiazione, il Radioterapista Oncologo contorna sistematicamente lo stimolatore sulla TC di centratura affinché il fisico possa stimare il contributo di dose allo stimolatore. Tale dose non deve in alcun caso superare una dose cumulabile di 5 Gy. Se la dose risulta più elevata deve essere contattato il cardiologo per spostare o sostituire lo stimolatore. La dose verrà segnalata nel dossier personale del paziente e vistata dal Radioterapista oncologo e dal fisico medico.

Durante le sedute di irradiazione.

Se la dose allo stimolatore è inferiore o uguale a 2 Gy e se il paziente non è del tutto dipendente dal dispositivo un elettrocardiogramma viene eseguito prima e dopo la prima seduta, a metà trattamento ed alla fine dello stesso.

Se la dose allo stimolatore è inferiore o uguale a 2 Gy ma il paziente è del tutto dipendente dal dispositivo, un elettrocardiogramma dovrebbe essere effettuato prima di ogni seduta.

Se la dose allo stimolatore risulta tra i 2 ed i 5 Gy e se il paziente non è del tutto dipendente dal dispositivo un elettrocardiogramma viene eseguito prima e dopo la seduta ogni settimana ed alla fine del trattamento.

Se la dose allo stimolatore risulta tra i 2 ed i 5 Gy e se il paziente è del tutto dipendente dal dispositivo, un elettrocardiogramma viene eseguito prima e dopo ogni seduta.

Dopo la conclusione del trattamento.

Il cardiologo esercita una sorveglianza ravvicinata del paziente, considerando che un malfunzionamento del dispositivo può avvenire anche a distanza dal termine dell'irradiazione.

CARDIOTOSSICITA' RADIONDOTTE: CONCLUSIONI

Un danno cardiaco sub-clinico si verifica, secondo alcuni autori, in una percentuale vicina al 50% nelle sopravvissute con cancro della mammella trattate con RT e ANT. Variazioni del campo di trattamento o tecniche Radioterapiche volte al risparmio del muscolo cardiaco o di schermatura dello stesso rimangono uno dei più validi mezzi di prevenzione del danno cardiaco indotto da radiazioni. In assenza di fattori di rischio, il valore della prevenzione primaria e secondaria in questi casi è discutibile. Pazienti con fattori di rischio classici come l'ipertensione, il fumo, e l'iperlipidemia, possono essere ad aumentato rischio di complicanze cardiovascolari indotte da radiazioni, e questi fattori di rischio dovrebbero essere trattati in modo aggressivo. I pazienti più giovani dovrebbero essere sottoposti a screening, in quanto sono da considerarsi popolazione a rischio, avendo di solito una notevole aspettativa di vita. Sono inoltre a rischio aumentato i pazienti anziani, i pazienti che hanno fatto uso sequenziale di più chemioterapici o chemioterapia e radioterapia e i pazienti con concomitanti patologie cardiache. Pertanto tali categorie di soggetti vanno sottoposti ad un'attenta valutazione cardiologica di base e ad accurato follow up. La valutazione cardiologica oltre alla visita e all'elettrocardiogramma con misurazione del QTc deve prevedere la quantificazione della funzione ventricolare sinistra mediante ecocardiografia o altra metodica. Estremamente importante per consentire un trattamento cardioprotettivo efficace è una diagnosi precoce, e per far questo un ruolo importante potrebbe essere svolto dalla valutazione dei biomarcatori come troponina e il peptide natriuretico di tipo B (BNP), e dalla misurazione degli indici di deformazione miocardica ed in particolare del GLS all'ecocardiografia.

Recentemente la TC delle arterie coronariche è stata identificata essere un utile strumento diagnostico, individuando patologie delle coronarie in pazienti asintomatici. Gli studi di perfusione miocardica nei pazienti sottoposti a precedente irradiazione, indicano che la maggioranza presenta un lieve difetto di perfusione miocardica. Nei pazienti con buona prognosi a distanza, la constatazione di una ischemia dovuta all'irradiazione, può essere considerata come una possibile

fase reversibile e curabile di malattia coronaria. Arrestando la sua progressione può diminuire l'incidenza, in futuro, di eventi cardiovascolari. Per quel che concerne i CIEDs, la stesura di protocolli condivisi faciliterebbe la gestione di eventuali interferenze da radiazioni. Per ottenere il miglioramento delle cure per questo tipo di pazienti è fondamentale una partnership tra Cardiologo, Radioterapista oncologo ed Oncologo medico ed Ematologo, sia offrendo la possibilità di accesso a servizi dedicati di cardio-oncologia che, mediante un lavoro di squadra multidisciplinare al fine di garantire risultati ottimali ai pazienti.

Figura 4. Patofisiologia del rischio cardiovascolare indotto da radiazioni ionizzanti.

Da S. Bhattacharya, A. Asaithamby, *Ionizing radiation and heart risks*, *Semin Cell Dev Biol* (2016).

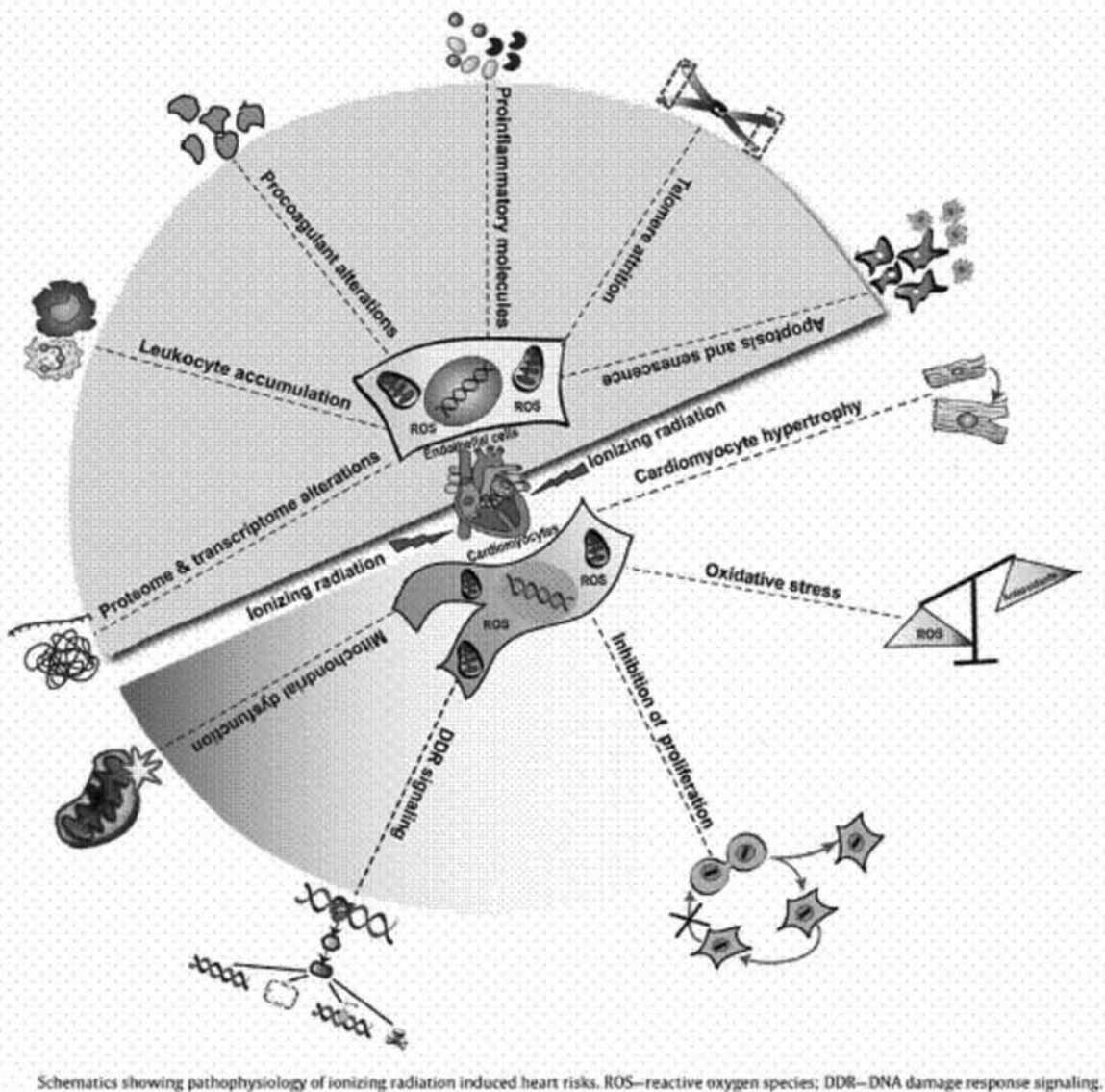


Figura 5. Algoritmo per il management del paziente sottoposto a irradiazione della parete toracica. Da Lancellotti P et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults. European Heart Journal Cardiovascular Imaging (2013) 14, 721–740

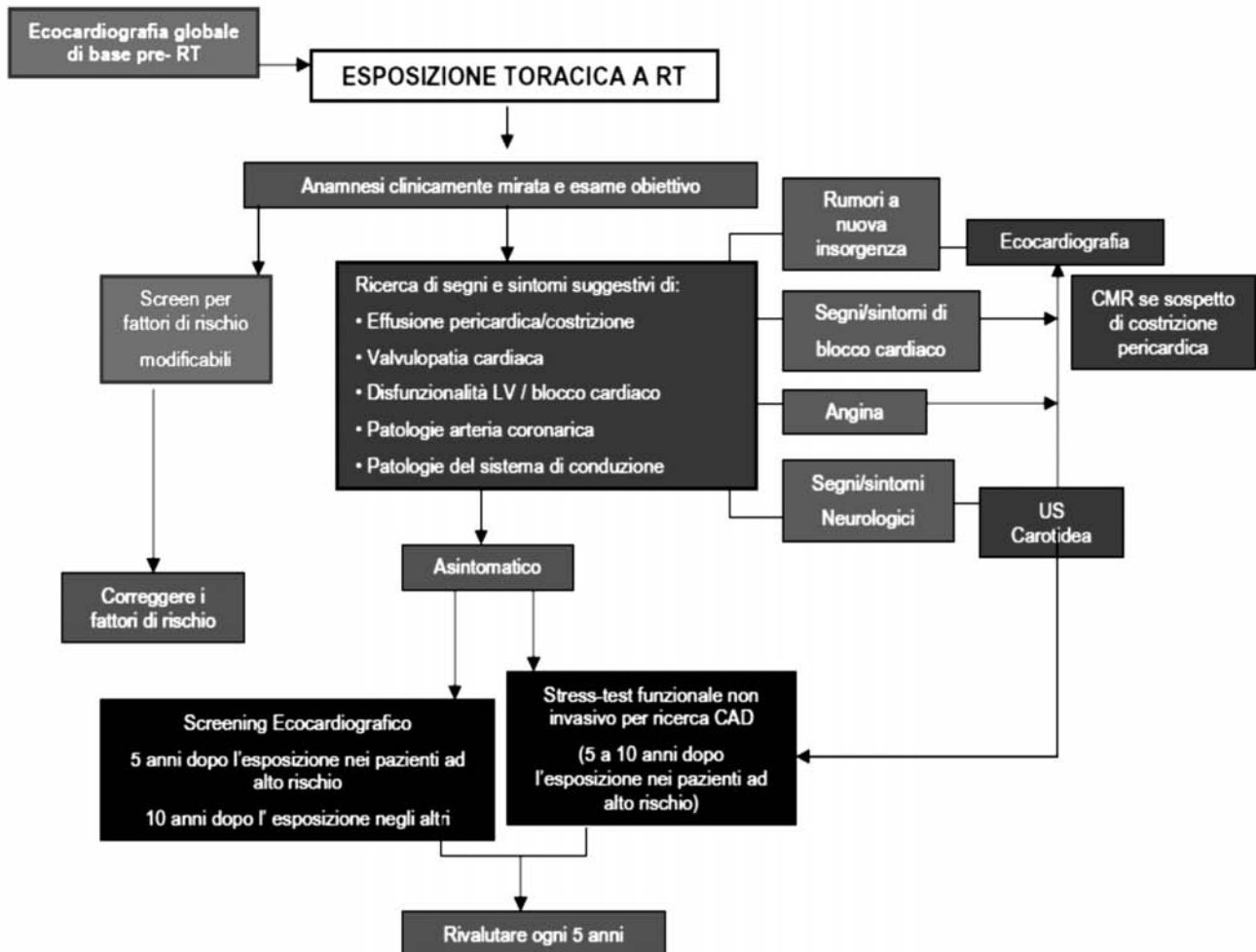
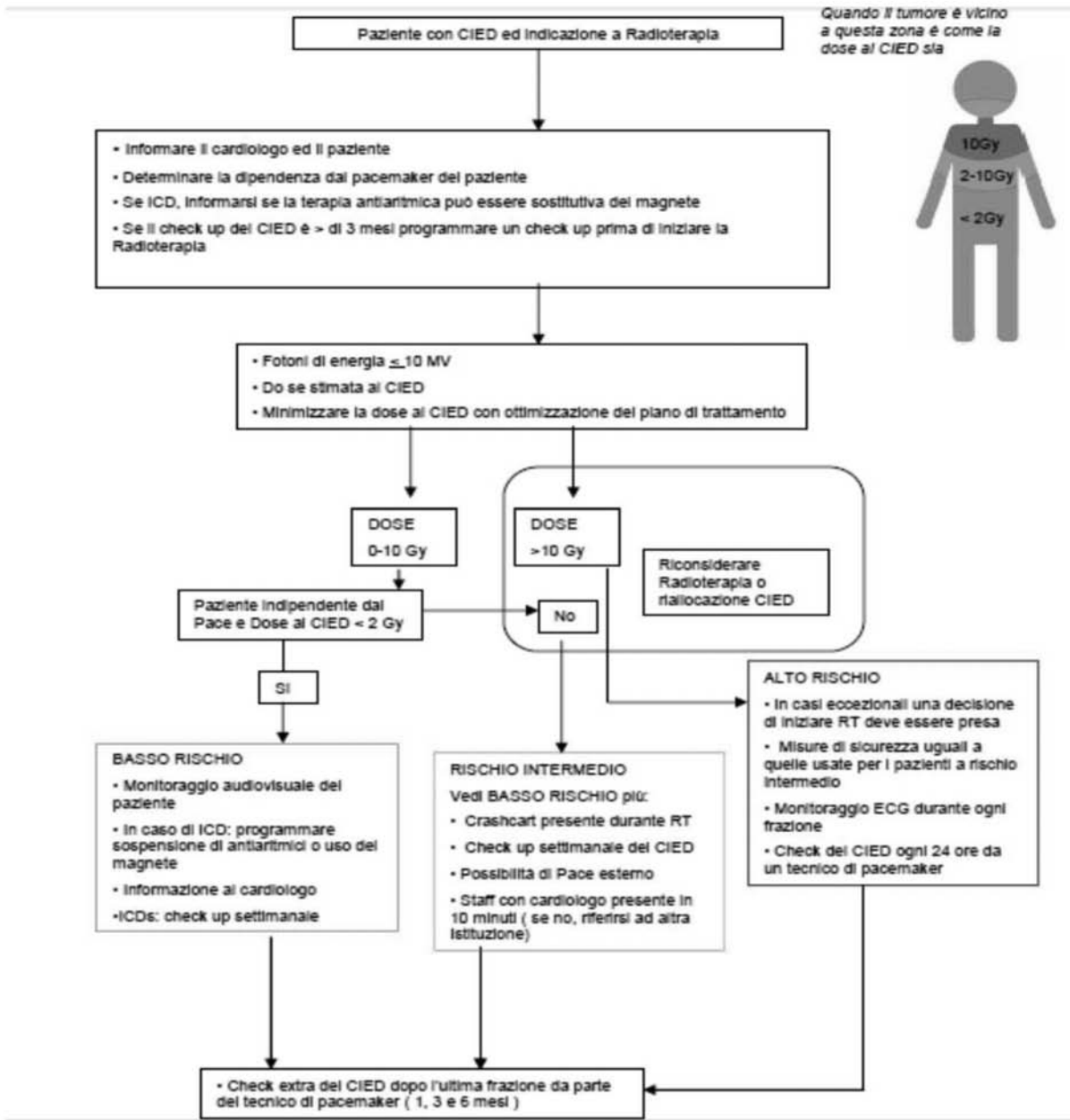


Figura 6. Flow-chart per pazienti con CIEDs e Radioterapia



IMPLEMENTAZIONE DEL PDTA REGIONALE PRESSO LE AZIENDE DEL SSR

MODELLO ORGANIZZATIVO.

L'organizzazione del percorso di cardioncologia ha come obiettivo quello di assicurare ai pazienti oncologici la presenza, durante le diverse fasi di malattia, di una integrazione di competenze cardiologiche ed oncologiche/ematologiche per ottimizzare l'assistenza svolgendo attività cliniche specifiche volte a:

- prendere in carico, sia il paziente oncologico/ematologico con problematiche cardiovascolari preesistenti o indotte da trattamenti, che il paziente oncologico/ematologico non cardiopatico da sottoporre a trattamenti potenzialmente cardiotossici;
- ottimizzare l'uso delle risorse umane e strumentali disponibili;
- garantire tempi minimi di esecuzione della valutazione cardiologica.

DESTINATARI DEL PERCORSO: Aziende del SSR nelle quali sono presenti UU.OO./Servizi di Oncologia, Ematologia, Oncoematologia pediatrica, Cardiologia, Cardiologia pediatrica, Radioterapia.

Il modello organizzativo aziendale deve tenere conto dei livelli di complessità clinica cardiologica del paziente oncologico e prevedere un'attività coordinata che permetta di integrare competenze e attrezzature specialistiche. A tal fine utile riferimento è rappresentato dal modello organizzativo che tiene conto dei diversi assetti assistenziali, così come si evince anche dal "Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM: Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico".

Il fulcro dell'attività è rappresentata dall'ambulatorio di Cardiologia degli ospedali in cui sono allocate le suddescritte UU.OO./Servizi di Oncologia e/o Ematologia, nel quale vengono eseguiti gli esami di I livello, al fine di: a) stratificare il rischio cardiovascolare globale; b) monitorare il paziente sottoposto a trattamento anti-neoplastico; c) fornire l'adeguata assistenza cardio-oncologica di base. E' il cardiologo dell'ambulatorio che valuterà, quindi, l'eventuale necessità di riferire il paziente all'U.O. di Cardiologia dove vengono eseguiti esami di II e III livello. (Fig.7)

L'U.O. di Cardiologia, dove vengono eseguiti esami di II e III livello, rappresenta la struttura di riferimento per i casi clinici complessi da un punto di vista cardiologico, che richiedono l'esecuzione di esami di livello successivo (coronarografia, studio elettrofisiologico, angiogramma coronarico, RMC, ecc.) finalizzati ad una precisa definizione delle complicanze

cardiovascolari secondarie al trattamento oncologico e alla loro eventuale cura (ad es. rivascularizzazione).

L'ambulatorio dell'U.O. di Cardiologia dove vengono eseguiti esami di II e III livello rappresenta anche la struttura di riferimento per l'esecuzione degli gli esami di I livello per i pazienti oncologici afferenti alla stessa struttura ospedaliera

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, rappresenta sicuramente un punto di riferimento in ambito territoriale svolgendo un ruolo fondamentale nel monitoraggio clinico del paziente oncologico/ematologico, oncoematologico pediatrico essendo il primo operatore sanitario in grado di svolgere un'attività di counseling appropriato e continuo per la prevenzione, informando e formando il suo assistito.

FASI DEL PERCORSO.

1. Diagnosi tumore.
2. Scelta del trattamento anti-tumorale.
3. Stratificazione del rischio di sviluppare cardiotossicità.
4. Correzione dei fattori di rischio cardiovascolari/Ottimizzazione della terapia delle patologie cardiovascolari concomitanti.
5. Inizio trattamento anti-tumorale.
6. Follow-up cardiologico con eventuale implementazione precoce della terapia cardioprotettiva in caso di comparsa di segni clinici strumentali di cardiotossicità per favorire la prosecuzione del trattamento anti-tumorale.

INDICAZIONI PER LE AZIENDE SANITARIE.

Le Aziende Sanitarie pubbliche e private accreditate che possiedono UU.OO./Servizi di Oncologia, Ematologia, Oncoematologia pediatrica, Cardiologia, Cardiologia pediatrica, Radioterapia, pertanto, dovranno adattare il documento di indirizzo regionale alle singole realtà aziendali e, a tal fine, dovranno definire dei modelli organizzativi efficienti e sostenibili, idonei a garantire al paziente oncologico percorsi standardizzati in attuazione dei livelli assistenziali previsti nel presente documento.

È indispensabile che in ogni Azienda sanitaria pubblica e privata accreditata si realizzi una stretta collaborazione fra cardiologi ed oncologi/ematologi per stabilire il percorso cardiologico dei pazienti garantendo tempi minimi di esecuzione della valutazione cardiologica. Pertanto, tutte le Aziende sanitarie pubbliche e private accreditate della Regione siciliana devono:

- Costituire un gruppo di lavoro aziendale multidisciplinare per l'implementazione del documento;
- Formalizzare ed adottare un documento aziendale per l'implementazione del documento di indirizzo regionale PDTA in ambito cardio-oncologico;
- Monitorare l'effettiva applicazione del documento di indirizzo regionale tramite lo schema di indicatori contenuto nello stesso e relativa reportistica;
- Condurre Audit clinico-organizzativo;
- Organizzare corsi volti a formare adeguatamente personale sanitario che possa far parte di team dedicati, al fine di offrire un elevato standard di cura.

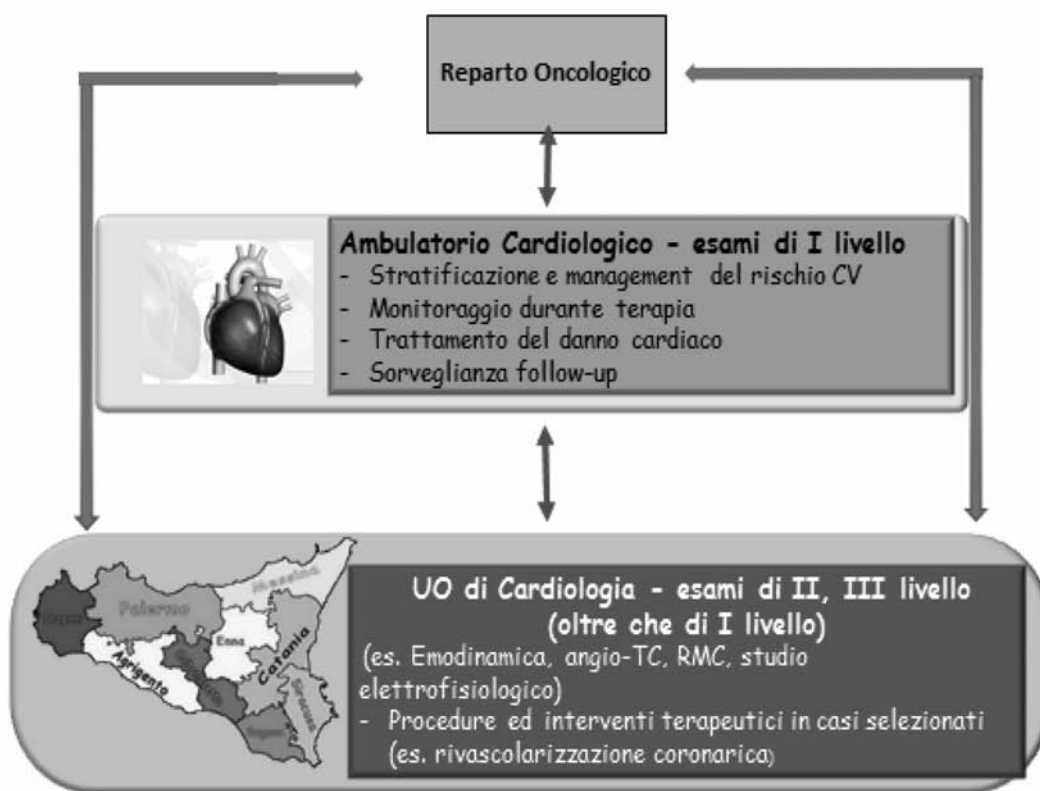
INDICATORI DI MONITORAGGIO

1. Numero valutazioni cardiologiche per ciascun Centro (inviato dall'oncologo) / numero pazienti totali in trattamento oncologico (valore atteso 60% anno 2018, valore atteso 70% anno 2019)
2. Tempo di esecuzione della prima valutazione cardiologica <10 giorni per Centro (valore atteso 60% delle richieste anno 2018, valore atteso 70% delle richieste anno 2019)

Modalità di calcolo: data richiesta oncologo – data esecuzione prima visita cardiologica.

Nella definizione dei predetti modelli organizzativi aziendali particolare cura deve essere posta nell'assicurare il rispetto dei tempi di espletamento delle visite cliniche e delle indagini diagnostiche strumentali. Le misure adottate dalle Direzioni Aziendali pubbliche e private accreditate, al fine di dare attuazione ai percorsi previsti dal presente documento, saranno oggetto di monitoraggio da parte dell'Assessorato regionale della Salute.

Figura 7- PDTA regione Sicilia: modello organizzativo



Modificata da Tarantini L, et al. Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM:Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico. G Ital Cardiol 2017;18(1):14-66

BIBLIOGRAFIA

1. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1878-86.
2. Armstrong GT, Ross JD. Late Cardiotoxicity in Aging Adult Survivors of Childhood Cancer. *Prog Pediatr Cardiol*. 2014; 36(1-2): 19–26.
3. Barillot I, Mazon R, Mornex F, Giraud P. Recommendations in case of radiation of patient with a pacemaker or an implantable defibrillator. *Cancer Radiother*. 2016 Sep;20 Suppl:S256-8.
4. Bennani-Baiti N, Ansell S, Feldman AL. Adult systemic anaplastic large-cell lymphoma: recommendations for diagnosis and management. *Expert Rev Hematol*. 2015 Dec 11:1-14.
5. Berardi R, Caramanti M, Savini A, et al. State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies: a literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):75-86.
6. Bhattacharya S, Asaithamby A. Ionizing radiation and heart risks. *Semin Cell Dev Biol*. 2016 Oct;58:14-25.
7. 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(34):35589-601.
8. Bronte G, Bronte E, Novo G, Pernice G, Lo Vullo F, Musso E, Bronte F, Gulotta E, Rizzo S, Rolfo C, Silvestris N, Bazan V, Novo S, Russo A. Conquests and perspectives of cardio-oncology in the field of tumor angiogenesis-targeting tyrosine kinase inhibitor-based therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(2): 253-67.
9. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3910-6.
10. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):517-522
11. 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;109:2749-2754

12. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006 Dec 5;114(23):2474-81.
13. Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(8):465-77.
14. Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(8):465-77.
15. Criscitiello C, Metzger-Filho O, Saini KS, et al. Targeted therapies in breast cancer: are heart and vessels also being targeted? *Breast Cancer Res*. 2012;14(3):209.
16. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii155-66.
17. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: Epidemiology, Detection, and Management. *Cancer J Clin* 2016;000:000–000. VC 2016 American Cancer Society.
18. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk for Valvular Heart Disease After Treatment for Hodgkin Lymphoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2015; 107(4)
19. Di Lisi D, Leggio G, Vitale G, Arrotti S, Iacona R, Inciardi RM, Nobile D, Bonura F, Novo G, Russo A, Novo S. Chemotherapy cardiotoxicity: cardioprotective drugs and early identification of cardiac dysfunction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016; 17: 270-5.
20. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):295-3
21. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. I marcatori biochimici nella valutazione della cardiotossicità da farmaci antineoplastici: analisi sistematica della letteratura e raccomandazioni per il loro utilizzo. *G Ital Cardiol* 2006; 7 (9): 604-611.
22. Economopoulou P, Kotsakis A, Kapiris I, Kentepozidis N. Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab. *Cancer Manag Res*. 2015 3;7:133-43.
23. El-Demerdash E, Ali AA, El-Taher DE, Hamada FM. Effect of low-protein diet on anthracycline pharmacokinetics and cardiotoxicity. *J Pharm Pharmacol*. 2012 Mar;64(3):344-52.

24. Elliott P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin Oncol.* 2006;33(3 Suppl 8):S2-7.
25. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(10):564-75.
26. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(9):547-58.
27. Girardi F, Franceschi E, Brandes AA. Cardiovascular safety of VEGF-targeting therapies: current evidence and handling strategies. *Oncologist.* 2010;15(7):683-94.
28. Goel S, Beith JM. Troponin I as a predictor for trastuzumab-related cardiotoxicity: current data do not provide mechanistic insights or allow for incorporation into clinical practice. *J Clin Oncol.* 2011;29(7):e175-6.
29. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):303-12.
30. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc.* 2014;3, e000665.
31. Hamo CE, Bloom MW, Cardinale D et al. Cancer Therapy–Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure Part 2: Prevention, Treatment, Guidelines, and Future Directions. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002843.
32. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9839):358-65.
33. Hayes SC, Spence RR, Galvao DA, Newton RU. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport* 2009;12:428–434.
34. Hedhli N, Russell KS. Cardiotoxicity of molecularly targeted agents. *Curr Cardiol Rev.* 2011;7(4):221-33.
35. Hurkmans CW, Knegjens JL, Oei BS, et al. Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: a new comprehensive practical guideline in The Netherlands. *Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NORO). Radiat Oncol.* 2012 Nov 24;7:198.

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

37. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* (2013) 14, 721–740

38. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):436-44.

39. Lipshultz SE, Landy DC, Lopez-Mitnik G, Lipsitz SR, Hinkle AS, Constine LS, et al. Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1050–7.

40. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371(20):1877-88.

41. Management of Radiation Oncology Patients with Implanted Cardiac Pacemakers. Published for the American Association of Physicists in Medicine by the American Institute of Physics. *Medical Physics* Vol. 21, Issue 1, January 1994

42. Maurea N, Spallarossa P, Cadeddu C, Madonna R, Mele D, Monte I, Novo G, Pagliaro P, Pepe A, Tocchetti CG, Zito C, Mercurio G. A recommended practical approach to the management of target therapy and angiogenesis inhibitors cardiotoxicity: an opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. *Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016 May;17 Suppl 1:S93-S104

43. Mele D, Nardoza M. Ruolo dell'ecocardiografia per la valutazione della disfunzione ventricolare sinistra da trattamenti oncologici *G Ital Cardiol* 2017;18(11):764-773

44. Mele D, Tocchetti CG, Pagliaro P, Madonna R, Novo G, Pepe A, Zito C, Maurea N, Spallarossa P. Pathophysiology of anthracycline cardiotoxicity. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016 May; 17 Suppl 1: S3-S11

45. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 10;33(35):4210-8

46. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(19):2277-85.

47. Novo G, Cadeddu C, Sucato V, Pagliaro P, Romano S, Tocchetti CG, Zito C, Longobardo L, Nodari S, Penco M. Role of biomarkers in monitoring antiproliferative cardiotoxicity. Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016 May;17 Suppl 1:S27-34.
48. Ou SH, Tong WP, Azada M, et al. Heart rate decrease during crizotinib treatment and potential correlation to clinical response. Cancer. 2013;119(11):1969-75.
49. Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. Mayo Clin Proc 2008;83:679–86.
50. 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 Aug 1;37(29):2315-81
51. 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(10):1063-93.
52. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H et al. :2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016 Aug;18(8):891-975.
53. Pritchard-Jones K, Bergeron C, de Camargo B, et al, on behalf of the SIOP Renal Tumours Study Group. Omission of doxorubicin from the treatment of stage II–III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet 2015; 386: 1156–64.
54. Ramjaun A, AlDuhaiby E, Ahmed S, et al. Echocardiographic Detection of Cardiac Dysfunction in Childhood Cancer Survivors: How Long Is Screening Required? Pediatr Blood Cancer 2015; 62:2197–2203.
55. Romano S, Di Mauro M, Fratini S, Guarracini L, Guarracini F, Poccia G, Penco M et al. Early diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: a possible role for natriuretic peptides. Cardiovasc Diabetol, 2010; 9, 89-95
56. 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.

57. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(16):1232-9.
58. 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(32):5204-12.
59. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(4):300-11.
60. Siouta N, van Beek K, Preston N, et al. Towards integration of palliative care in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review of European guidelines and pathways. *BMC Palliat Care.* 2016 Feb 13;15:18.
61. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273-83.
62. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-92.
63. Spallarossa P, Maurea N, Cadeddu C, Madonna R, Mele D, Monte I, Novo G, Pagliaro P, Pepe A, Tocchetti CG, Zito C, Mercurio G. A recommended practical approach to the management of anthracycline-based chemotherapy cardiotoxicity: an opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016 May;17 Suppl 1:S84-92.
64. Sparano JA, Winer EP. Liposomal anthracyclines for breast cancer. *Semin Oncol* 2001;28: 32-34
65. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3859-65.
66. Swain SM, Ewer MS, Cortés J, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Oncologist.* 2013;18(3):257-64.
67. Tarantini L, Gulizia MM, Di Lenarda A, et al. Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM:Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico. *G Ital Cardiol* 2017;18(1):14-66
68. Tiacci E et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373:1733-1747

69. Vaklavas C, Lenihan D, Kurzrock R, Tsimberidou AM. Anti-vascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: what are the important clinical markers to target? *Oncologist*. 2010;15(2):130-41.
70. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-91.
71. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2008;9(2):117-23.
72. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract*. 2011 Feb 27;2011:317659.
73. Zambelli A, Della Porta MG, Eleuteri E, et al. Predicting and preventing cardiotoxicity in the era of breast cancer targeted therapies. Novel molecular tools for clinical issues. *Breast*. 2011;20(2):176-83.
74. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801
75. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2009;48(1):9-17.
76. Zito C, Longobardo L, Cadeddu C, Monte I, Novo G, Dell'Oglio S, Pepe A, Madonna R, Tocchetti CG, Mele D. Cardiovascular imaging in the diagnosis and monitoring of cardiotoxicity: role of echocardiography. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016 May;17 Suppl 1:S35-44

TABELLE**Tabella 1. Criteri di elegibilità e di esclusione cardiologici dei diversi trattamenti negli studi registrativi.**

ANTRACICLINE NEOADIUVANTE/ADIUVANTE			
BCIRG-005		NSABP B-28	
Criteri elegibilità	Criteri esclusione	Criteri elegibilità	Criteri esclusione
FEVS nei limiti di norma Tracciato ECGrafico senza anomalie significative	Precedente terapia sistemica o radioterapia per carcinoma della mammella	Tracciato ECG nella norma FEVS \geq 45%.	<i>Non annoverati nello studio criteri cardiologici</i>

TRASTUZUMAB ADIUVANTE			
HERA trial		NSABP-B31 / N9831	
Criteri elegibilità	Criteri esclusione	Criteri elegibilità	Criteri esclusione
FEVS > 55% (Eco-/MUGA-scan)	Pregresso CHF; Malattia coronarica con pregresso IMA-Q; Pregressa angina pectoris richiedente terapia	FEVS > limiti inferiori della norma	Angina pectoris che richieda terapia; Aritmia che richieda terapia; Severe anomalie del ritmo cardiaco; Malattia valvolare clinicamente significativa; Cardiomegalia alla Rx del torace; Ipertrofia ventricolare sinistra all'ecocardiografia; ipertensione non controllata, effusione pericardica, storia pregressa di IMA, CHF, cardiomiopatia.
FINHER		BCIRG 006	
Criteri elegibilità	Criteri esclusione	Criteri elegibilità	Criteri esclusione
<i>Non annoverati nello studio criteri cardiologici</i>	Ipertensione severa, CHF, aritmia richiedente terapia, IMA nei 12 mesi precedenti	Ecocardiografia (FEVS) ed ECG normale eseguito entro 3 mesi dal momento dell'arruolamento.	Ogni documentato pregresso IMA; Angina pectoris che richieda terapia Aritmia che richieda terapia; ogni storia di CHF; G3-4 di aritmia cardiaca; cardiomegalia al Tx o ipertrofia ventricolare sinistra all'ecocardiografia; ipertensione non controllata; pazienti che assumano digitale, beta-bloccanti o calcio-antagonisti per il trattamento di scompenso cardiaco.

TRASTUZUMAB EMTANSINE		LAPATINIB	
EMILIA		NCT00078572	
Criteri elegibilità	Criteri esclusione	Criteri elegibilità	Criteri esclusione
FEVS > 50% ad ecocardiogramma o MUGA-scan.	Storia pregressa di CHF o di aritmia cardiaca severa che abbia richiesto terapia; IMA o angina instabile nei 6 mesi antecedenti l'arruolamento.	FEVS normale secondo le linee guida delle singole istituzioni partecipanti.	Storia di angina, aritmia o CHF incontrollati.
PERTUZUMAB		SUNITINIB	
CLEOPATRA		NCT00098657 / NCT00083889	
Criteri elegibilità	Criteri esclusione	Criteri elegibilità	Criteri esclusione
FEVS \geq 50% entro 42 gg. dall'arruolamento.	Storia di elevate dosi cumulative di antraciline; ipertensione non controllata, angina non controllata; CHF di ogni grado NYHA; aritmia cardiaca seria richiedente trattamento; IMA entro 6 mesi dall'arruolamento; storia di declino della FEVS sotto il 50% durante o dopo Trastuzumab adiuvante o neo-adiuvante;	Adeguate funzione cardiaca.	Ipertensione non controllata o malattie cardiovascolari significative entro 12 mesi dall'arruolamento.

BEVACIZUMAB			
NCT00028990		ECOG4599	
Criteri elegibilità	Criteri esclusione	Criteri elegibilità	Criteri esclusione
Non malattia cardiovascolare clinicamente significativa. Non storia di: infarto miocardico nei precedenti 12 mesi, angina instabile, TVP, malattia vascolare periferica di grado \geq 2, CHF non controllata, ipertensione non controllata, precedente evento cerebrovascolare.	Assunzione di anticoagulanti, aspirina a dosi > 325 mg/die, NSAID; storia di malattia cardiaca clinicamente significativa.		Assunzione di anticoagulanti a dosi terapeutiche; assunzione di aspirina a dosi > 325 mg/die; assunzione di NSAID; ipertensione non controllata; storia di malattia cardiovascolare clinicamente significativa.
NO16966		HURVITZ	
Criteri elegibilità	Criteri esclusione	Criteri elegibilità	Criteri esclusione
<i>Non annoverati nello studio criteri cardiologici</i>	Malattia cardiovascolare clinicamente significativa; assunzione di dosi terapeutiche di anticoagulanti o trombolitici; diatesi emorragiche o coagulopatie conosciute.		Malattia cardiovascolare clinicamente significativa; assunzione di dosi terapeutiche di anticoagulanti o trombolitici.

VEMURAFENIB		DABRAFENIB	
NCT01006980		NCT01227889	
Criteria elegibilità	Criteria esclusione	Criteria di elegibilità	Criteria di esclusione
<i>Non annoverati nello studio criteri cardiologici</i>	Storia di cardiopatia severa nei 6 mesi precedenti l'arruolamento	Adeguata funzione cardiaca.	Intervallo QT > 480 ms; Storia di sindrome coronarica acuta, angioplastica coronarica o pregresso posizionamento di stent coronarici nelle precedenti 24 settimane o aritmia cardiaca nelle precedenti 24 settimane; Anomala morfologia valvolare di grado 2 o superiore alla ecocardiografia; metastasi cardiache note
CRIZOTINIB			
NCT00932451			
Criteria elegibilità	Criteria esclusione		
<i>Non annoverati nello studio criteri cardiologici</i>	<i>Non annoverati nello studio criteri cardiologici</i>		

Tabella 2. Fattori associati al rischio di cardiotoxicità (modificata da 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Zamorano JL et al.)

Agente	Fattore di rischio
ANTRACICLINE	<ul style="list-style-type: none"> • Dose cumulativa • Sesso femminile • Età >65 anni • Popolazione pediatrica • Insufficienza renale • Concomitante o precedente terapia radiante coinvolgente il cuore • Concomitante chemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> - agenti alchilati ed agenti antimicrotubuli - immunoterapia o target therapy • Condizioni pre-esistenti: <ul style="list-style-type: none"> - patologia cardiache associate a aumentato stress di parete - Ipertensione arteriosa - Fattori genetici
ANTI-HER2 <ul style="list-style-type: none"> - Anticorpi (Trastuzumab, Pertuzumab, T-DMI) - TKI (Lapatinib) 	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento precedente o concomitante con antracicline (breve intervallo di tempo tra antracicline e anti-HER2) • Età (>65 anni) • BMI >30 kg/mg² • Precedente disfunzione ventricolare • Ipertensione arteriosa • Precedente radioterapia
ANTI-VEGF <ul style="list-style-type: none"> - Anticorpi (Bevacizumab, Ramucirumab) - TKI 	<ul style="list-style-type: none"> • Scompenso cardiaco persistente, cardiopatia ischemica o valvulopatie significative • Precedente trattamento con antracicline • Ipertensione arteriosa • Pre-esistente cardiopatia

Tabella 3. fattori di rischio da valutare prima di iniziare il trattamento antineoplastico
(modificata da 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Zamorano JL et al.).

<p>CONCOMITANTI PATOLOGIE CARDIACHE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Scompenso cardiaco (sia con FE ridotta che preservata) • Disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (LVEF <50% o incremento del peptide natriuretico) • Cardiopatia ischemica documentata (pregresso infarto del miocardio, angina, angioplastica coronarica, bypass aorto-coronarico) • Patologia valvolare moderata o severa con ipertrofia ventricolare sinistra o coinvolgimento ventricolare) • Cardiopatia ipertensiva con ipertrofia ventricolare • Cardiomiopatia ipertrofica • Cardiomiopatia dilatativa • Cardiomiopatia restrittiva • Sarcoidosi con coinvolgimento cardiaco • Aritmie significative (es. fibrillazione atriale, aritmie ventricolari)
<p>FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Età (popolazione pediatrica <18 anni; >50 anni per trastuzumab; >65 anni per antracicline) • Familiarità per malattie cardiovascolari premature (<50 anni) • Ipertensione arteriosa • Diabete mellito • Ipercolesterolemia • Fumo • Abuso di alcol • Obesità • Sedentarietà
<p>PRECEDENTE TRATTAMENTO CARDIOTOSSICO</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Precedente trattamento con antracicline • Precedente radioterapia toracica o mediastinica

Tabella 4. Relazione tra BMI e rischio di sviluppare problemi di salute.

Classificazione	Indice di massa corporea (BMI) kg/mq s.c.	Rischio di sviluppare problemi di salute
Sottopeso	18,5	AUMENTATO
Normopeso	18,5 – 24,9	RIDOTTO
Sovrappeso	25,0 – 29,9	AUMENTATO
OBESITA'		
CLASSE I	30,0 – 34,9	ELEVATO
CLASSE II	35,0 – 39,9	MOLTO ELEVATO
CLASSE III	> 39,9	ESTREMAMENTE ELEVATO

Modificata da Thernof A, Depries J-P *Physiol Rev*, 2013

Tabella 5. Monitoraggio cardiaco della frazione di eiezione in pazienti trattati con antracicline
(modificata da Documento di Consenso ANMCO/AICO/AIMO:Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico. Tarantini L. et al)

Dosecumulativa di antracicline (mg/m2)^a	1 anno dopo il Trattamento	2-5 anni dopo il trattamento	>5 anni dopo il Trattamento
<200	Follow-up ad 1 anno	Follow-up a 2 e 5 anni	Come clinicamente indicato
200-300	Follow-up a 5 mesi ed 1 anno	Follow-up a 2, 3 e 5 anni	Come clinicamente indicato
300-400	Follow-up a 6 mesi ed 1 anno	Follow-up annuale	Follow-up ogni 2 anni
>400	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

Tabella 6. Monitoraggio e gestione degli eventi cardiaci in pazienti sottoposti a terapia con trastuzumab. (modificata da Documento di Consenso ANMCO/AICO/AIMO:Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico. Tarantini L. et al)

Trattamento	Profilo del paziente	Strategia di gestione
Durante la terapia con Trastuzumab	Prima riduzione della FE ^a Seconda riduzione della FE	Sospendere il Trastuzumab per 1 mese. A. Trattare SC e rivalutare: 1. Recupero totale della FE: risomministrare Trastuzumab. 2. FE permane ridotta: intensificare la terapia per SC e rivalutare. 3. Se FE rimane bassa: decisione su T su base individuale. A. Stop definitivo del Trastuzumab. B. Se T è l'unica opzione terapeutica, sospendere e massimizzare la terapia per SC. [Considerare la sospensione permanente del Trastuzumab sulla base di un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio].
Dopo la terapia con Trastuzumab	Nessuna modifica della FE e nessun sintomo durante la terapia con Trastuzumab FE ridotta o presenza di sintomi di insufficienza cardiaca	Se precedenti antracicline 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 Trastuzumab, si consiglia follow-up, considerando gli ultimi risultati degli studi retrospettivi nel mondo reale. Continuare la terapia per SC. Monitorare secondo le linee guida per SC. La durata della terapia per SC è variabile, se precedenti antracicline potrebbe essere necessaria a vita.

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; CV, cardiovascolare; Doxo, doxorubicina; FE, frazione di eiezione; SC, scompenso cardiaco. ^a>15% assoluta o >10% e sotto il limite inferiore di normalità (50%).

Tabella 7. Farmaci antineoplastici correlati a rischio ischemico (da Documento di Consenso ANMCO/AICO/AIMO:Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico. Tarantini L. et al)

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%

Tabella 8: farmaci antineoplastici associati a rischio aritmico (da Documento di Consenso ANMCO/AICO/AIMO:Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico. Tarantini L. et al)

Aritmia	Farmaco	Meccanismo d'azione
Bradycardia	Paclitaxel ^{170,171}	<ul style="list-style-type: none"> • Interferenze con il sistema His-Purkinje • Iperreattività a Cremophor EL (con liberazione di istamina) • Stimolazione vaso-vagale
	Talidomide ²⁰⁹⁻²¹²	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione TNF-α con inibizione dei neuroni del nucleo del vago • Iperreattività del sistema parasimpatico • Ipotiroidismo
Allungamento dell'intervallo QT	Arsenico triossido ²¹⁴⁻²²⁰	<ul style="list-style-type: none"> • Blocco dei canali del potassio • Sovraccarico di calcio (da produzione di ROS) • Apoptosi • Frammentazione di DNA
	Inibitori della tirosin-chinasi ^{211,214,221-229} : - Dasatinib - Lapatinib - Nilotinib - Sunitinib - Vandetanib Pazopanib ²³⁰ Vemurafenib ²³¹ Vorinostat ²³² Antracicline ²³³⁻²³⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Blocco dei canali del potassio (codificato da gene HERG)
Fibrillazione ventricolare	Capecitabina ^{169,238-240}	<ul style="list-style-type: none"> • Vasospasmo • Sindrome di Kounis

Tabella 9. Range di radiazioni che possono causare un danno cardiaco.

Tipo di rischi cardiovascolari	Dose RT	Sintomi e patogenesi
Pericardite acuta	40 Gy	Comparativamente raro ma può insorgere a causa della irradiazione di grandi tumori del mediastino adiacenti al cuore. La pericardite acuta è guidata dall'infiammazione e dalla deposizione di fibrina. Lesioni al pericardio possono anche portare a ischemia e fibrosi. Altri sintomi includono febbre, tachicardia, dolore toracico e sfregamento pericardico. Versamento pericardico è stato dimostrato anche in alcuni pazienti.
Pericarditi tardive	40 Gy	Il 20% dei pazienti, in particolare quelli che mostrano effusioni nelle fasi acute, sviluppano pericardite cronica più tardi nella vita. Le effusioni pericardiche sono spesso caratterizzate da cardiomegalia, adesioni fibrose, alto contenuto proteico e aumento dei marcatori infiammatori sierici. Questo è accompagnato da una maggiore deposizione di collagene e ispessimento del pericardio che si traduce in tamponamento cardiaco in rari casi.
Malattia del miocardio	>30 Gy	Ridotta compliance del miocardio a vari livelli di fibrosi interstiziale. La fibrosi miocardica è spesso asintomatica e può rimanere inosservata per anni a seguito dell'impiego di radiazioni. Movimento anormale della parete, ipocinesia ventricolare sinistra e rilassamento miocardico difettoso sono alcuni dei segni che possono essere rilevati dall'ECG prima che la malattia diventi sintomatica. Altri sintomi includono disfunzione diastolica, cardiomiopatia restrittiva e malattia ischemica dei piccoli vasi. Anche se il danno acuto del miocardio è moderato, il continuo rimodellamento del miocardio porta spesso a disfunzione miocardica progressiva e insufficienza cardiaca. La cardiomiopatia clinicamente significativa è presente in pazienti esposti a chemioterapia e dosi di radiazioni molto elevate (> 60 Gy).
Valvulopatie	>30 Gy	La malattia valvolare associata alle radiazioni è osservata nell'81% dei pazienti. Le valvole lato sinistro; le valvole aortica e mitrale sono più comunemente colpite rispetto alla tricuspide destra e polmonare, probabilmente a causa di una pressione più alta attraverso le valvole lato sinistro. La malattia valvolare è una complicazione tardiva, con un ispessimento valvolare asintomatico rilevato 11,5 anni dopo la radioterapia e la disfunzione valvolare sintomatica viene rilevata solo dopo 16,5 anni dopo l'esposizione alle radiazioni. La fibrosi endocardica caratterizzata da ispessimento e calcificazione dell'endocardio valvolare sono gli eventi precoci che guidano la disfunzione valvolare.
Malattia dell'arteria coronaria	6-40 Gy	A causa dell'elevato numero di pazienti aterosclerotici, spesso è difficile distinguere i pazienti con malattia coronarica associata (CAD) da pazienti con arteriosclerosi tipica. I fattori di rischio per il CAD comprendono l'esposizione anteriore senza schematura, l'elevata dose di radiazioni, l'esposizione in giovane età e la storia pregressa di malattie cardiache. I fattori di rischio tradizionali come l'ipertensione, il fumo, il genere maschile e l'iperlipidemia o il diabete mellito contribuiscono anche al CAD indotto da radiazioni a vari livelli. I vasi coronarici prossimali; la coronaria destra prossimale, le arterie discendenti anteriori sinistra sinistra o prossimale sinistra nell'irradiazione sono per lo più colpite. Gli eventi precoci vanno dal danno microvascolare, all'infiammazione e alla fibrosi. I sintomi includono spesso dolore al petto, angina, dispnea, insufficienza cardiaca e morte improvvisa in alcuni pazienti.
Aritmie cardiache	Non conosciuta	Le anomalie del sistema di conduzione sono meno documentate rispetto ad altre anomalie cardiache dopo irradiazione. Anomalie ECG non specifiche come le anomalie di ripolarizzazione sono spesso osservate fino a un anno dopo l'irradiazione ma generalmente sono asintomatiche e transitorie. Aritmie più gravi e conduzione infranodale sono talvolta osservate come complicazioni tardive (> 10 anni dopo il trattamento). Il blocco di branca destro è più comunemente osservato del blocco di branca sinistro probabilmente a causa della posizione anteriore del ventricolo destro, che assorbe una dose di radiazioni più elevata. Possono insorgere difficoltà di conduzione a causa di danni diretti a strutture come il seno atriale (SA) e atrioventricolare (AV) o a causa di danni microvascolari che portano a anomalie della conduzione cardiomiocitica. Il blocco cardiaco completo e la morte improvvisa sono raramente visibili.

Da S. Bhattacharya, A. Asaithamby, *Ionizing radiation and heart risks, Semin Cell Dev Biol (2016)*,

ALLEGATI

• ECOCARDIOGRAMMA COLOR DOPPLER

Nome: Data:

Data di nascita

Finestra acustica:

BSA:

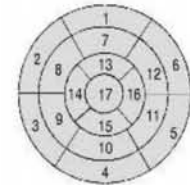
Analisi M-Mode e Bidimensionale

VENTRICOLO DESTRO: mm TAPSE mm

VENTRICOLO SINISTRO DTDmm VTD ml; VTS ml

SIV (7-11): mm PP (7-11): mm

CINESI SEGMENTARIA:



FE (%)

VALVOLA MITRALE:

ATRIO SINISTRO Diametro (< 40 mm): Area cmq (<=20) Vol ml (<= 34 ml/mq)

ATRIO DESTRO: Area cmq (<=20) Vol ml

RADICE AORTICA : mm (<=37 mm); Aorta ascendente : mm (<=36mm) ARCO: mm (<=30mm)

SEMILUNARI AORTICHE:

TRICUSPIDE:

VCI

VERSAMENTO PERICARDICO: lieve moderato severo (max mm e sede)

Doppler (Flussimetrico e Tissutale) e 2D strain

AORTA: m/sec. Grad. Max Grad Med Area orifizio valvolare Rigurgito : lieve moderato severo

MITRALE: E cm/s, A cm/sec, DT msec, Insufficienza: Lieve Moderata Severa

TDI anulus mitralico laterale: E' cm/sec, A' cm/sec, S' cm/sec. TDI settale: E' cm/sec, A' cm/sec, S'cm/sec. E/E'.

TRICUSPIDE: E cm/s A cm/s E/A, V.max m/sec rigurgito tricuspidalico. Grad Ventric. dx-atrio dx:

TDI anulus tricuspidalico: E' cm/sec, A' cm/sec, S' cm/sec. E/E' (parete laterale)

POLMONARE: velocità transvalvolare (m/sec) accelerazione del flusso sistolico; rigurgito lieve moderato severo

GLS (%)

CONCLUSIONI DIAGNOSTICHE

EFFETTI COLLATERALI

Farmaco	Effetti collaterali						
	Iipertensione	Ischemia miocardica/ Infarto	Eventi tromboembolici	Prolungamento del QT/ Alterazioni ECGrafiche	Insufficienza cardiaca e/o sintomi correlati (es. Astenia, Dispnea, Edema periferico)	Riduzione FEVS/ Disfunzione diastolica e/o sistolica	Versamento pleurico e/o pericardico
Anti-HER2							
Trastuzumab	✓		✓	✓	✓	✓	
Lapatinib				✓	✓	✓	
Pertuzumab						✓	
Trastuzumab emtansine	✓					✓	
Anticorpi monoclonali anti-angiogenici							
Bevacizumab	✓		✓	✓	✓		
TKI Anti-angiogenici							
Sorafenib	✓	✓	✓	✓	✓		
Sunitinib	✓			✓	✓	✓	
Pazopanib	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Vandetanib	✓		Raro	✓	✓		
Axitinib	✓	✓		✓	✓		
Vatalanib	✓				✓		
Nintedanib	✓		Raro		✓		
Regorafenib	✓	✓	✓		✓		
Inibitori di B-RAF							
Vemurafenib	✓			✓	✓		
Dabrafenib							
Inibitori di ALK							
Crizotinib			Raro	✓			
Inibitori del gene BRC-Abl							
Imatinib			Raro	Raro	Raro		Raro
Dasatinib	✓		Raro	✓			✓
Nilotinib	✓		✓	✓	✓		
Ponatinib	✓		✓	✓	✓		
Bosutinib	✓		✓	✓		✓	
Antracicline							
Doxorubicina				✓	✓	✓	
Epirubicina			Raro	✓ (aritmia transitoria/acute)	✓	✓	
Doxorubicina liposomiale peghilata			Raro	Raro	✓		

SCHEMA ANAMNESTICA

	<i>Data richiesta:</i>
PAZIENTE	MEDICO DI RIFERIMENTO
Cognome e Nome: Nato il: Recapiti del paziente: tel. e-mail	Dott.: Recapito del medico: tel. e-mail Reparto: U.O. – Direttore
Urgente NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> eseguire preferibilmente nel periodo <input type="checkbox"/> Precedenti cardiologici noti NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Il paziente assume terapia cardiologica NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	
Motivo della richiesta 1) nuovi trattamenti antineoplastici <input type="checkbox"/> 2) controllo programmato <input type="checkbox"/> 3) elementi clinici che necessitano inquadramento cardiologico Sintomi o segni..... Alterazioni strumentali..... confirmare/escludere le seguenti ipotesi..... NOTA: il medico inviante ritiene improbabile <input type="checkbox"/> possibile <input type="checkbox"/> che sintomi, segni e alterazioni strumentali elencati possano dipendere da causa oncologica o extracardiologica? 1) Altro motivo/problema <input type="checkbox"/>	
Malattia oncologica primaria e problemi associati:	
Terapia oncologica attuale <input type="checkbox"/> non ancora definita <input type="checkbox"/> da iniziare <input type="checkbox"/> in corso <input type="checkbox"/> terminata da..... Farmaci..... Eventuali considerazioni..... Procedure diagnostiche o terapeutiche previste: Radioterapia su campo cardiaco <input type="checkbox"/> attuale <input type="checkbox"/> pregressa	
Trattamenti antineoplastici precedenti <input type="checkbox"/>	
Comorbilità <input type="checkbox"/> CKD <input type="checkbox"/> BPCO <input type="checkbox"/> diabete <input type="checkbox"/> epatopatia <input type="checkbox"/> anemia Altro.....	
Anamnesi generale Attività fisica..... Alimentazione..... Stile di vita..... Valutazione nutrizionale*..... peso..... altezza circonferenza vita.....	
Biochimica Assetto lipidico: colesterolemia..... colesterolemia HDL..... Trigliceridemia..... Assetto glicidico: glicemia a digiuno..... Hb glicata..... Uricemia..... Creatininemia..... azotemia..... sodio..... potassio..... Albuminuria..... creatininuria..... Emocromo completo.....	
Valutazione cardiologica	

Fattori di Rischio Cardiovascolare

diabete ipertensione dislipidemia fumo di sigaretta obesità familiarità

Precedenti eventi cardiovascolari.....

Terapia cardiologica praticata a domicilio.....

.....

Sintomi cardiologici di nuova insorgenza in corso di terapia antineoplastica.....

.....

Pressione arteriosa.....

Esame obiettivo completo (inclusa la valutazione dei polsi periferici).....

.....

.....

Classe NYHA.....

Elettrocardiogramma con calcolo del QTc.....

.....

.....

Ecocardiogramma (vedi allegato)

Conclusioni

1) non vi sono problemi cardiologici

2) si possono formulare le seguenti diagnosi

.....

.....

3) giudizio sulla rilevanza clinica del problema cardiologico (lieve/moderata/importante) e sul suo andamento (stabile/ di recente insorgenza/ingravescente).....

.....

.....

Consigli cardiologici

terapia.....

.....

esami.....

.....

Prossimo controllo suggerito.....

.....

Commento

Il tumore o la terapia antitumorale possono aver causato/accentuato i problemi cardiaci?.....

.....

Che peso dovrebbe essere dato ai problemi cardiologici nelle scelte oncologiche? Quali proposte fare al riguardo?.....

.....

.....

Il paziente necessita di valutazione collegiale del board cardioncologico?

SI

NO

SCHEDA VALUTAZIONE CARDIONCOLOGICA PEDIATRICA

Fase del trattamento	Esami strumentali	Esami di laboratorio
Valutazione basale T0	ECG standard (12 derivazioni) Visita Cardiologica Ecocardiogramma	Dosaggio Troponina Dosaggio BNP
Rivalutazione T1 (dopo 120 mg/mq di antracicline o 60 mg/Kg di ciclofosfamide)	ECG standard (12 derivazioni) Visita Cardiologica Ecocardiogramma	Dosaggio Troponina Dosaggio BNP
Rivalutazione T2 (dopo 240 mg/mq di antracicline o 100 mg/Kg di ciclofosfamide)	ECG standard (12 derivazioni) Visita Cardiologica Ecocardiogramma	Dosaggio Troponina Dosaggio BNP
Rivalutazione prima di ogni dose ulteriore di antraciclina o ciclofosfamide (se > 1 gr/mq) T3	ECG standard (12 derivazioni) Visita Cardiologica Ecocardiogramma	Dosaggio Troponina Dosaggio BNP
Rivalutazione dopo lo stop terapia e 1 volta all'anno per i successivi 5 anni	ECG standard (12 derivazioni) Visita Cardiologica Ecocardiogramma Stress test (se radioterapia)	Dosaggio Troponina
Rivalutazione 1 volta ogni 2 anni per i successivi 10 anni	ECG standard (12 derivazioni) Visita Cardiologica Ecocardiogramma Stress test (se radioterapia)	Dosaggio Troponina

(2018.21.1326)102

La *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana è in vendita al pubblico:

AGRIGENTO - Pusante Alfonso - via Dante, 20.	MODICA - Baglieri Carmelo - corso Umberto I, 460.
ALCAMO - Toyschool di Santannera Rosa - via Vittorio Veneto, 267.	NARO - "Carpediem" di Celauro Gaetano - viale Europa, 3.
BAGHERIA - Carto - Aliotta di Aliotta Franc. Paolo - via Diego D'Amico, 30; Rivendita giornali Leone Salvatore - via Papa Giovanni XXIII (ang. via Consolare).	PALERMO - Edicola Romano Maurizio - via Empedocle Restivo, 107; "La Libreria del Tribunale" s.r.l. - piazza V. E. Orlando, 44/45; Edicola Badalamenti Rosa - piazza Castelforte, s.n.c. (Partanna Mondello); "La Bottega della Carta" di Scannella Domenico - via Caltanissetta, 11; Libreria "Forense" di Valenti Renato - via Maqueda, 185; Libreria "Ausonia" di Argento Sergio - via Ausonia, 70/74; Grafill s.r.l. - via Principe di Palagonia, 87/91.
BARCELLONA POZZO DI GOTTO - Maimone Concetta - via Garibaldi, 307; Edicola "Scilipoti" di Strocchio Agostino - via Catania, 13.	PARTINICO - Lo Iacono Giovanna - corso dei Mille, 450.
CAPO D'ORLANDO - "L'Italiano" di Lo Presti Eva & C. s.a.s. - via Vittorio Veneto, 25.	PIAZZA ARMERINA - Cartolibreria Armanna Michelangelo - via Remigio Roccella, 5.
CASTELVETRANO - Cartolibreria - Edicola Marotta & Calia s.n.c. - via Q. Sella, 106/108.	PORTO EMPEDOCLE - MR di Matrona Giacinto & Matrona Maria s.n.c. - via Gen. Giardino, 6.
CATANIA - Libreria La Paglia - via Etna, 393/395.	RAFFADALI - "Striscia la Notizia" di Randisi Giuseppina - via Rosario, 6.
FAVARA - Costanza Maria - via IV Novembre, 61; Pecoraro di Piscopo Maria - via Vittorio Emanuele, 41.	SANT'AGATA DI MILITELLO - Edicola Ricca Benedetto - via Cosenz, 61.
GELA - Cartolibreria Eschilo di Simona Trainito - corso Vittorio Emanuele, 421.	SANTO STEFANO CAMASTRA - Lando Benedetta - corso Vittorio Emanuele, 21.
MAZARA DEL VALLO - "Flli Tudisco & C." s.a.s. di Tudisco Fabio e Vito Massimiliano - corso Vittorio Veneto, 150.	SIRACUSA - Cartolibreria Zimmiti Catia - via Necropoli Grotticelle, 25/0.
MENFI - Ditta Mistretta Vincenzo - via Inico, 188.	TERRASINI - Serra Antonietta - corso Vittorio Emanuele, 336.
MESSINA - Rag. Colosi Nicolò di Restuccia & C. s.a.s. - via Centonze, 227, isolato 66.	
MISILMERI - Ingrassia Maria Concetta - corso Vittorio Emanuele, 528.	

Le norme per le inserzioni nella *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana, parti II e III e serie speciale concorsi, sono contenute nell'ultima pagina dei relativi fascicoli.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - ANNO 2018

PARTE PRIMA

I) Abbonamento ai soli fascicoli ordinari, incluso l'indice annuale	
— annuale	€ 81,00
— semestrale	€ 46,00
II) Abbonamento ai fascicoli ordinari, incluso i supplementi ordinari e l'indice annuale:	
— soltanto annuale	€ 208,00
Prezzo di vendita di un fascicolo ordinario	€ 1,15
Prezzo di vendita di un supplemento ordinario o straordinario, per ogni sedici pagine o frazione	€ 1,15

SERIE SPECIALE CONCORSI

Abbonamento soltanto annuale	€ 23,00
Prezzo di vendita di un fascicolo ordinario	€ 1,70
Prezzo di vendita di un supplemento ordinario o straordinario, per ogni sedici pagine o frazione	€ 1,15

PARTI SECONDA E TERZA

Abbonamento annuale	€ 166,00 + I.V.A. ordinaria
Abbonamento semestrale	€ 91,00 + I.V.A. ordinaria
Prezzo di vendita di un fascicolo ordinario	€ 3,50 + I.V.A. ordinaria
Prezzo di vendita di un supplemento ordinario o straordinario, per ogni sedici pagine o frazione	€ 1,00 + I.V.A. ordinaria

Fascicoli e abbonamenti annuali di annate arretrate: il doppio dei prezzi suddetti.

Fotocopia di fascicoli esauriti, per ogni facciata € 0,15 + I.V.A. ordinaria

Per l'estero i prezzi di abbonamento e vendita sono il doppio dei prezzi suddetti

L'importo dell'abbonamento, **corredato dell'indicazione della partita IVA o, in mancanza, del codice fiscale del richiedente**, deve essere versato, a mezzo **bollettino postale**, sul c/c postale n. 00304907 intestato alla "Gazzetta Ufficiale della Regione siciliana - abbonamenti", ovvero direttamente presso l'Istituto di credito che svolge il servizio di cassa per la Regione (Banco di Sicilia), indicando nella causale di versamento per quale parte della *Gazzetta* ("prima" o "serie speciale concorsi" o "seconda e terza") e per quale periodo (anno o semestre) si chiede l'abbonamento.

L'Amministrazione della *Gazzetta* non risponde dei ritardi causati dalla omissione di tali indicazioni.
In applicazione della circolare del Ministero delle Finanze - Direzione Generale Tasse - n. 18/360068 del 22 maggio 1976, il rilascio delle fatture per abbonamenti od acquisti di copie o fotocopie della *Gazzetta* deve essere esclusivamente richiesto, dattiloscritto, nella causale del certificato di accreditamento postale, o nella quietanza rilasciata dall'Istituto di credito che svolge il servizio di cassa per la Regione, unitamente all'indicazione delle generalità, dell'indirizzo completo di C.A.P., della partita I.V.A. o, in mancanza, del codice fiscale del versante, oltre che dall'esatta indicazione della causale del versamento.

Gli abbonamenti hanno decorrenza dal 1° gennaio al 31 dicembre, se concernenti l'intero anno, dal 1° gennaio al 30 giugno se relativi al 1° semestre e dal 1° luglio al 31 dicembre, se relativi al 2° semestre.

I versamenti relativi agli abbonamenti devono pervenire improrogabilmente, pena la perdita del diritto di ricevere i fascicoli già pubblicati ed esauriti o la non accettazione, entro il 31 gennaio se concernenti l'intero anno o il 1° semestre ed entro il 31 luglio se relativi al 2° semestre.

I fascicoli inviati agli abbonati vengono recapitati con il sistema di spedizione in abbonamento postale a cura delle Poste Italiane S.p.A. oppure possono essere ritirati, a seguito di dichiarazione scritta, presso i locali dell'Amministrazione della *Gazzetta*.

L'invio o la consegna, a titolo gratuito, dei fascicoli non pervenuti o non ritirati, da richiedersi all'Amministrazione entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione o alla presentazione di una etichetta del relativo abbonamento.

Le spese di spedizione relative alla richiesta di invio per corrispondenza di singoli fascicoli o fotocopie sono a carico del richiedente e vengono stabilite, di volta in volta, in base alle tariffe postali vigenti.

Si fa presente che, in atto, l'I.V.A. ordinaria viene applicata con l'aliquota del 22%.

AVVISO Gli uffici della *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana sono aperti al pubblico dal lunedì al venerdì dalle ore 9,00 alle ore 13,00 ed il mercoledì dalle ore 15,45 alle ore 17,15. Negli stessi orari è attivo il servizio di ricezione atti tramite posta elettronica certificata (P.E.C.).

COPIA TRATTA DAL SITO UFFICIALE DELLA G.U.R.S.
NON VALIDA PER LA COMMERCIALIZZAZIONE

Copia tratta dal sito Ufficiale della G.U.R.S Copia non valida per la
commercializzazione

TRATTA DAL SITO UFFICIALE DELLA G.U.R.S.
VALIDA PER LA COMMERCIALIZZAZIONE

VITTORIO MARINO, *direttore responsabile*

MELANIA LA COGNATA, *condirettore e redattore*

SERISTAMPA di Armango Margherita - VIA SAMPOLO, 220 - PALERMO

PREZZO € 6,90

Copia tratta dal sito Ufficiale della G.U.R.S Copia non valida per la
commercializzazione