



AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI CIRCA LA GESTIONE DELLE DIVERSE FORME DI CARDIOTOSSICITÀ RELATIVE A ISCHEMIA

N.	Data/Anno	Modifiche	Autori
01	2025	Revisione	Coordinatori GdS Anno 2025 :Beggiato Eloise, Facilissimo Ivan, Giorgi Mauro, Mancuso Alessandro, Pelloni Elisa
00	2020	Prima emissione	Componenti Gruppo di Stesura Anno 2020

Gruppo di Studio sulla Cardioncologia Anno 2020

Coordinatori: Monica Anselmino, Antonella Fava, Mauro Giorgi

A cura del sottogruppo:

"Aggiornamento delle raccomandazioni circa la gestione della diverse forme di cardiotoxicità relative a ischemia"

Alessandro Bonzano - Referente, Enrico Brignardello, Azzurra Ottone,
Paolo Pasquero, Caludio Pascale

Documento approvato dai Coordinatori del Gruppo di Studio

INTRODUZIONE

I recenti progressi nell'ambito delle terapie oncologiche hanno determinato un significativo miglioramento della prognosi dei pazienti in svariati ambiti. Peraltro, queste terapie presentano effetti secondari che possono coinvolgere l'apparato cardiovascolare. In particolare, approfondiremo gli aspetti relativi all'ischemia miocardica nelle sue varie manifestazioni (1).

TERAPIE ONCOLOGICHE CHE COMPORTANO ISCHEMIA

1. FLUOROPIRIMIDINE
2. ANTI VEGF/TKI
3. CISPLATINO
4. RADIOTERAPIA

1. FLUOROPIRIMIDINE (Alessandro Bonzano)

Il 5 fluorouracile e la capecitabina sono antimetaboliti impiegati nel trattamento dei tumori del colon retto, della mammella e del capo-collo. Il 5-FU è un analogo dell'uracile con un atomo di fluoro nella posizione C-5 al posto dell'idrogeno. La capecitabina è il profarmaco orale del 5-FU ed è convertito in 5-FU nelle cellule tumorali; quest'ultimo è convertito in tre metaboliti attivi, che vengono incorporati nel DNA e RNA e ne bloccano i processi biosintetici.

Gli effetti cardiovascolari hanno una incidenza variabile tra 1.2 e 7.6%, fino al 18% in alcuni studi, difficilmente confrontabili a causa dei criteri differenti utilizzati per definire la cardiotossicità. La manifestazione clinica è sindrome coronarica acuta (SCA), morte improvvisa (SD), aritmie, scompenso, shock cardiogeno (2).

La patogenesi della cardiotossicità da fluoropirimidine non è ancora completamente chiarita. Il meccanismo d'azione comprende:

1. un danno endoteliale che coinvolge la NO sintetasi, con attivazione di flogosi, rilascio di sostanze vasoattive e incremento di fibrina e piastrine con formazione di trombi e aumento dello stress ossidativo nei cardiomiociti con conseguente apoptosi di cellule endoteliali e miocardiche
2. una vasocostrizione indipendente dall'endotelio, attraverso la protein chinasi C
3. lo spasmo coronarico di solito in pazienti con coronaropatia già presente (talora anche con coronarie sane).
4. raramente la cardiotoxicità da 5-FU si manifesta con fenomeni immunoallergenici (sindrome di Kounis) o con la sindrome di Tako-Tsubo.

Può essere presente un deficit genetico della diidropiridina deidrogenasi che espone a maggiore tossicità per un rallentato catabolismo.

Modificazioni ECG anche senza sintomi sono frequenti.

I fattori di rischio per cardiotoxicità da Fluoropirimidine sono:

pregressa irradiazione toracica, pregresso trattamento con farmaci cardi tossici, età > 55 anni, IRC (clearance della creatina < 30 ml/min), storia di malattia coronarica (CAD), fattori di rischio per CAD quali fumo, ipertensione arteriosa, diabete e ipercolesterolemia.

In particolare possiamo distinguere un rischio di tossicità nel 14% dei pazienti con pregressa malattia cardiaca e nel 37% di pazienti con i fattori di rischio di malattia cardiaca (in particolare il fumo).

Inoltre il rischio di tossicità differisce in base alla modalità/schema di somministrazione delle Fluoropirimidine: in caso di somministrazione venosa continua viene segnalata una maggiore incidenza di cardiotoxicità rispetto alla infusione a bolo.

I markers di danno miocardico (troponina I e T, BNP, CK-MB) non hanno evidenziato negli studi presenti in letteratura una chiara correlazione con i segni di cardiotoxicità (identificata con sintomi + alterazioni ECG)

In corso di infusione di 5-FU l'elettrocardiogramma evidenzia inversione onde T e depressione del segmento ST, sia con sintomi (angina tipica o dolori atipici) sia in pazienti asintomatici. Sono



presenti anche alterazioni della conduzione e dell'intervallo QTc. Di solito le modifiche dell'ECG si manifestano nei primi 2-3 cicli di terapia.

Il test ergometrico ha evidenziato in un piccolo studio una prevalenza di ischemia silente significativa, tale da far considerare il rischio di una sottostima della reale prevalenza della cardiotoxicità da fluoropirimidine.

L'Ecocardiogramma ha evidenziato in uno studio prospettico una riduzione significativa della FE nei pazienti che avevano manifestato una cardiotoxicità acuta (2).

TERAPIA

Nei pazienti in cui è riscontrata una malattia coronarica, occorre ottimizzare la terapia medica, associando antiaggreganti (aspirina) betabloccanti (atenololo, metoprololo, nebivololo), ACE inibitori (enalapril, ramipril), sartani (valsartan,, irbesartan, telmisartan), in caso di ipertensione aggiungendo calcioantagonisti (amlodipina, lercanidipina), in caso di ischemia residua ranolazina e/o nitrati, in caso di aritmie tipo fibrillazione atriale eparina a basso peso molecolare o anticoagulanti orali (Pradaxa, Xarelto Eliquis, Lixiana) In caso di severa cardiotoxicità si può utilizzare uridina triacetato, anche in pazienti con varianti genetiche di timidilato sintasi.

PERCORSO PAZIENTI

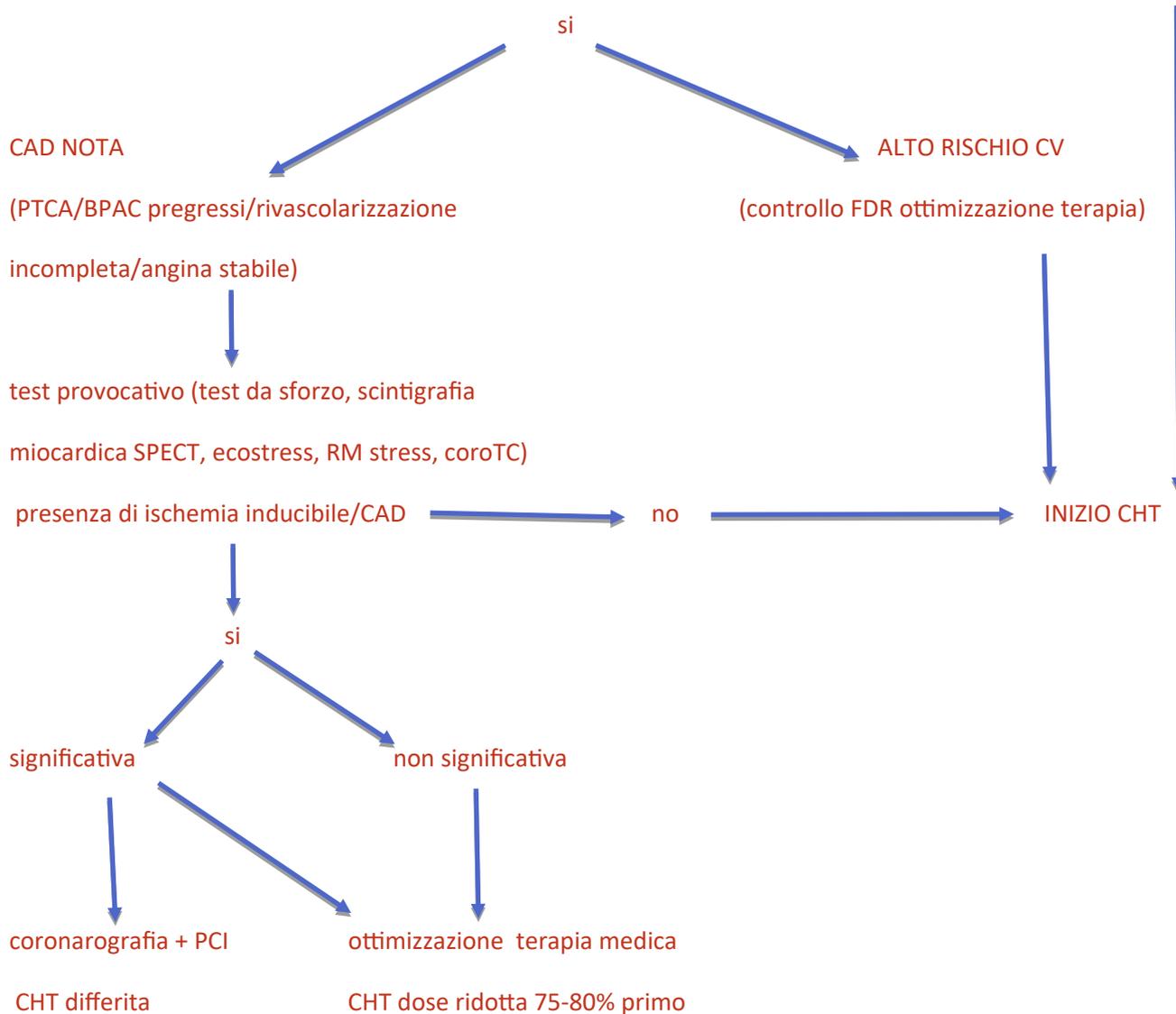
PRIMA DELLA CHEMIOTERAPIA:

ECG basale (confronto con precedenti)

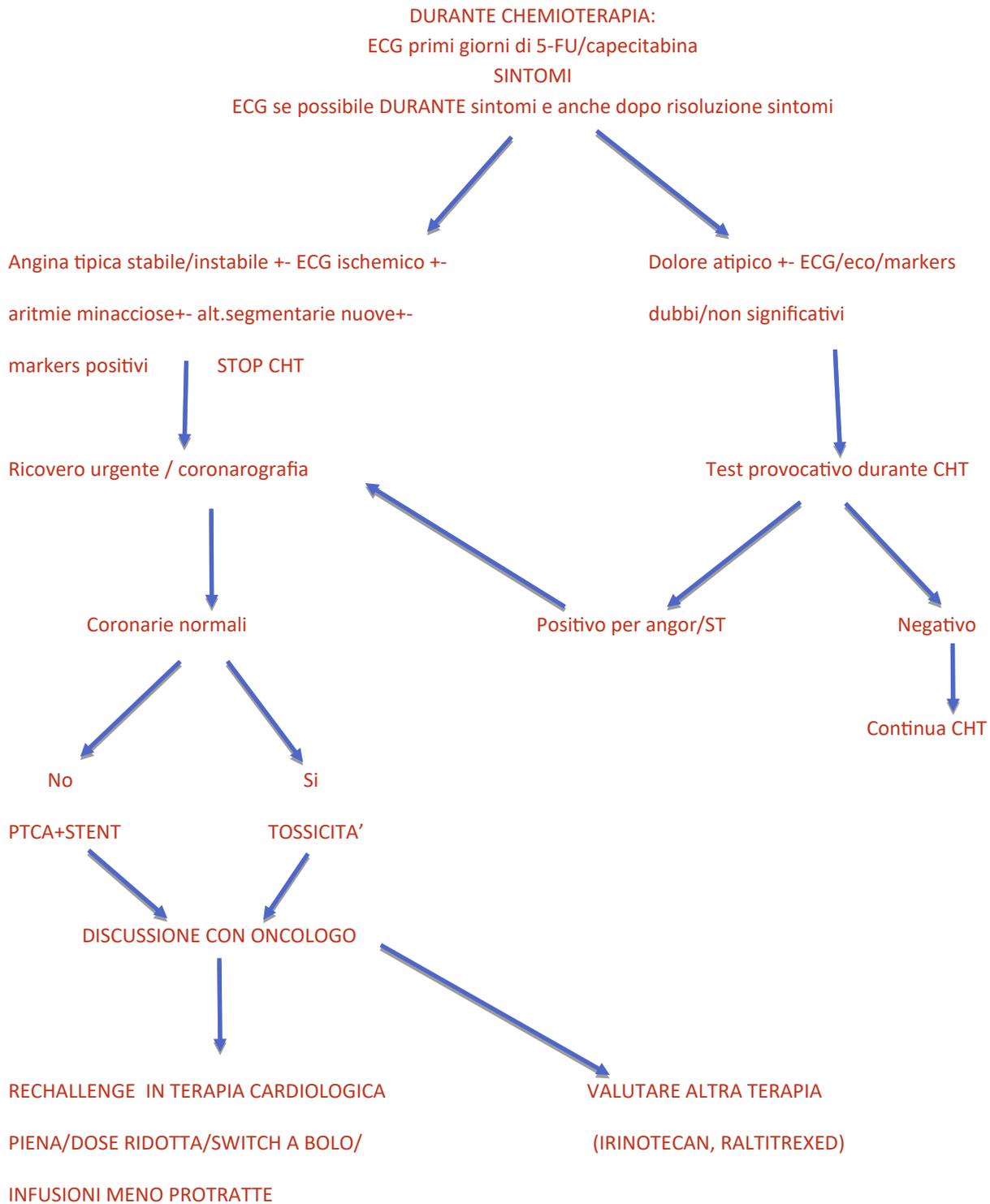
Visita oncologica con rilievo di storia di cardiopatia e presenza di Fattori di rischio coronarico

(ipertensione, diabete, fumo, familiarità, dislipidemia)

no



ciclo, o discussione in GIC.



(Modificato da ALGORITMI sezione Cardioncologia ANMCO)

2. ANTI VEGF (Alessandro Bonzano, Paolo Pasquero)

Gli inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) sono importanti farmaci nel trattamento di svariati tumori, in particolare Bevacizumab (per neoplasia metastatica del colon, mammella, utero e polmone, glioblastoma), Sunitinib (per neoplasie GIST, renale, neuroendocrino pancreatico e LMC), Pazopanib (neoplasia avanzata renale e dei tessuti molli), Sorafenib (per epatocarcinoma, carcinoma avanzato del renale, carcinoma indifferenziato tiroideo), Ramucirumab (neoplasia metastatica di NSLC, stomaco e colon). Il primo farmaco anti-VEGF scoperto è stato il bevacizumab (anticorpo monoclonale che blocca la componente extracellulare del recettore VEGF), seguito da farmaci inibitori della tirosin chinasi (TKI) che bloccano il dominio intracellulare del recettore VEGF sorafenib e sunitinib (più recentemente pazopanib) (3). La preesistenza di ipertensione e CAD correla significativamente con eventi cardiovascolari maggiori (IMA, scompenso e morte). Il rischio di trombosi arteriosa corrisponde al 3,8% con bevacizumab, 1,7% con sorafenib e 1,4% con sunitinib. Il meccanismo di azione che determina la tossicità vascolare e cardiaca si basa sul danno endoteliale, con conseguente infiammazione vascolare, iper-reattività piastrinica e vasocostrizione con trombosi e ridotta perfusione coronarica. Quindi una riduzione del flusso sia a livello dei vasi epicardici che a livello del microcircolo (perimiociti) provoca ischemia in pazienti con riserva coronarica ridotta o già impiegata come compensatoria per una vasculopatia preesistente. Le conseguenze sono peggioramento dell'ipertensione, con conseguente ischemia miocardica in CAD preesistente ed evoluzione in scompenso cardiaco. La riduzione della perfusione coronarica miocardica non è sempre dovuta a stenosi focale ma piuttosto a riduzione diffusa del lume coronarico di una o più arterie, di per sé non significativa ma sufficiente a determinare una riduzione della pressione di perfusione. La cardiotossicità indotta da VEGF è reversibile nella maggior parte dei casi (60-80%) dopo sospensione della terapia. Condizioni a maggior rischio di cardiotossicità da VEGF sono Ipertensione Arteriosa, CAD pregressa, Stenosi Aortica, OSAS, Ipertensione Polmonare, Diabete Mellito, Ipotiroidismo.

Per i pazienti affetti da Ipertensione arteriosa si raccomanda di ottimizzare il controllo pressorio in particolare con ACE Inibitori, sartani e Betabloccanti. In caso di CAD pregressa viene indicato

Stress test, oltre alla valutazione di utilizzo di ASA, nitrati e Statine. Sia per i pazienti con Stenosi Aortica che con Ipertensione Polmonare viene raccomandata una valutazione ecocardiografica mentre in caso di OSAS è consigliabile una valutazione pneumologica per avviare CPAP notturna se non ancora in uso. Nei pazienti con Diabete Mellito il trattamento con VEGF può indurre ipoglicemia, quindi occorre ottimizzare il compenso glicemico. Valutare inoltre la terapia con Metformina che ha dimostrato effetti cardioprotettivi migliorando l'attività di AMP Kinasi. Viene inoltre discussa la possibilità di usare la Metformina nei pazienti diabetici ma anche nei non diabetici per contrastare la cardiotossicità da Sunitinib

Infine, in corso di trattamento con TKI-in quali Sunitinib o Sorafenib i pazienti possono sviluppare ipotiroidismo (o necessitare di una maggiore posologia di l-tiroxina, per compensare un ipotiroidismo preesistente). Ciò è dovuto alla aumentata clearance metabolica degli ormoni tiroidei, ed anche ad alterazioni della vascolarizzazione ghiandolare.

L'ecostress è utile per identificare e quantificare l'ischemia miocardica, soprattutto nei pazienti con media o alta probabilità pre-test per CAD (ovvero elettrocardiogramma non interpretabile o paziente non in grado di eseguire test da sforzo). In particolare può essere indicato per pazienti che riceveranno farmaci che possono causare ischemia quali Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib). PET e RMN cardiaca possono essere utilizzati per quantificare in modo non invasivo il flusso miocardico quantitativo regionale (MBF) e la riserva del flusso miocardico (MBF reserve). In caso di SCA/IMA viene indicato eventuale inizio o ripresa della terapia con VEGF dopo circa 60 giorni (ovviamente in associazione con Betabloccanti).

3. CISPLATINO

I chemioterapici a base di cisplatino sono utilizzati nel tumore testicolare in associazione alla RT. Essi esercitano un effetto procoagulante e aumentano il rischio di trombosi arteriosa del 2%, che arriva all'8% in associazione alla RT. Le manifestazioni cliniche sono dolore toracico, ischemia e infarto miocardico.

4. RADIOTERAPIA (Alessandro Bonzano, Enrico Brignardello)

La radioterapia impiegata per la cura di svariati tumori (linfoma di Hodgkin, tumori polmonari, esofagei, cancro della mammella sinistra), che comprende l'aia cardiaca nei campi di trattamento, può esercitare effetti anche combinati su tutte le strutture cardiache: miocardio, pericardio, valvole, coronarie, sistema di conduzione, sistema nervoso.

I fattori di rischio per tossicità da RT sono: irradiazione toracica anteriore o sinistra, prossimità del tumore al cuore, elevata dose di radiazione assorbita: (dose totale assorbita >30-35 Gy, dose assorbita per frazione >2 Gy), volume di cuore irradiato, età giovanile (<50 a.) al momento della RT, somministrazione precedente o concomitante di chemioterapia cardiотossica o ormonale, presenza di Fdr tradizionali. Il profilo di rischio cardiovascolare del paziente candidato a radioterapia del torace deve perciò essere attentamente indagato.

Il danno da radiazioni ionizzanti inizia a livello cellulare, con produzione di ROS e conseguente secrezione di citochine pro-infiammatorie. Nel caso dei vasi coronarici questo danno porta ad una aterosclerosi accelerata, con fenomeni infiammatori e formazione di placche da infiltrazione lipidica.

Gli effetti tardivi comportano diffusa fibrosi interstiziale e depositi di collagene, insieme al restringimento del lume di arterie e arteriole per l'accumulo di miofibroblasti e conseguente proliferazione intimale. L'effetto a livello coronarico di solito coinvolge i tratti prossimali dei vasi (in particolare la discendente anteriore per i pazienti con tumore mammario e tronco comune, circonflessa e destra in pazienti con linfoma di Hodgkin), coinvolgendo gli osti, e la prima manifestazione può essere SCA o SD. Il sistema nervoso del cuore può essere danneggiato dalla RT, alterando il bilanciamento simpatico-vago ed i livelli di percezione del dolore anginoso. Anche i grossi vasi del collo possono essere coinvolti. (4,5)

Il rischio di malattia coronarica è particolarmente aumentato nei sopravvissuti a tumore nell'infanzia. Nel Childhood Cancer Survivor Study l'incidenza cumulativa di malattia coronarica a 45 anni era del 5.3%, con un rischio dipendente dalla dose di radioterapia sul torace. L'incidenza

cumulativa di malattia coronarica sintomatica a 50 anni aumenta al 20% nei maschi esposti a >35 Gy di radiazione. Il St.Jude Lifetime Cohort study ha identificato la malattia coronarica mediante anamnesi, ECG o ecocardiografia nel 3.8% di pazienti 22.6 anni dopo la terapia cardiotossica. Il rischio relativo di infarto miocardico è aumentato da 2 a 7 volte, con una incidenza cumulativa di eventi coronarici a 30 anni del 10% in sopravvissuti da Linfoma non Hodgkin (6).

Le manifestazioni cliniche del danno cardiaco da radiazioni ionizzanti si osservano 15-20 anni dopo la RT.

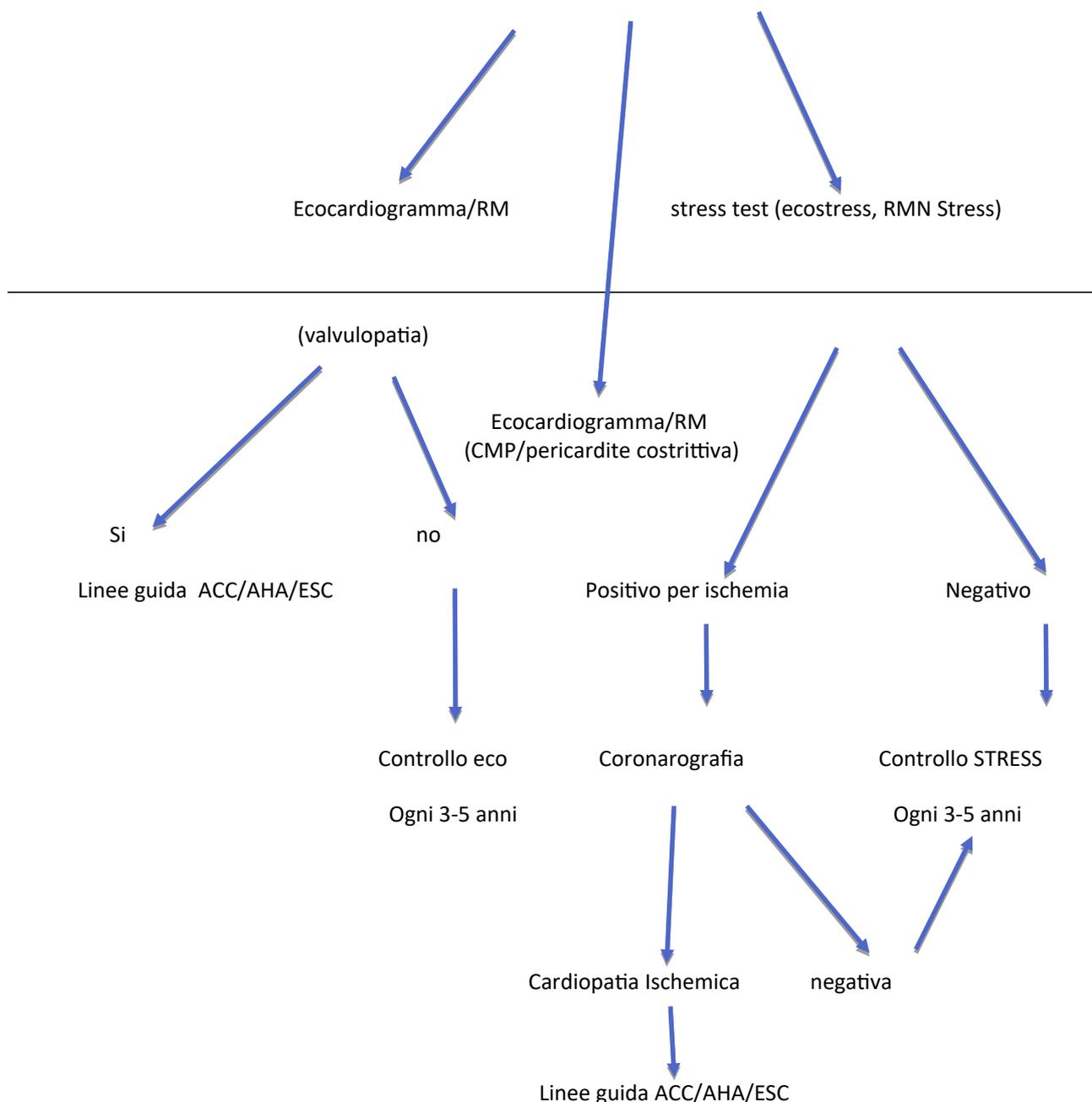
E' stato sviluppato un modello predittivo di rischio per la malattia coronarica prima dei 50 anni: l'incidenza cumulativa di malattia coronarica andava dal 2.3% nel gruppo a basso rischio al 19,9% nel gruppo ad alto rischio. L'identificazione preventiva di un soggetto ad alto rischio consente di programmare strategie di intervento con controlli più ravvicinati, mentre pazienti a basso rischio possono essere controllati più di rado. Non esiste evidenza per consigliare una particolare sorveglianza in questi pazienti, salvo considerare il rischio di una malattia coronarica precoce con sintomi atipici nei pazienti trattati con radioterapia del torace. In questi pazienti va comunque effettuata una correzione intensiva dei fattori di rischio cardiovascolare.

Va detto che la dose radiante ricevuta dal cuore può oggi essere efficacemente ridotta mediante l'adozione di tecniche come la radioterapia a modulazione di intensità (IMRT), la terapia ad arco modulato volumetrico (VMAT) o la protonterapia, oppure dall'integrazione dei protocolli mediante tecniche di controllo del respiro (DIBH) od uso di immagini che assicurano il corretto posizionamento del paziente durante le singole sedute di trattamento (IGRT). Pertanto, l'impatto della cardiopatia ischemica radioindotta dovrebbe diminuire drasticamente in futuro, anche se l'entità del rischio residuo è ancora incerta, data la lunga latenza di questi eventi.

FOLLOW UP RADIOTERAPIA

ECG + visita cardiologica annuale: intervento intensivo sui Fdr

Rilievo precoce di soffio, scompenso e angina





(Modificato da ALGORITMI sezione Cardioncologia ANMCO)

DIAGNOSTICA STRUMENTALE

ECG, ECG da sforzo, ecostress farmacologico, scinti SPECT, coro TC, RM cardiaca basale e da stress sono

I test impiegati nella gestione dei pazienti a rischio di cardiotoxicità. Il loro impiego è descritto negli algoritmi per ogni sezione.

DIAGNOSTICA LABORATORISTICA

Brevi note sull'utilizzo dei biomarcatori nella valutazione della cardiopatia ischemica correlata a trattamenti oncologici (Claudio Pascale)

In questo ambito vanno distinte almeno 2 situazioni cliniche fondamentali:

1. **Cardiopatia ischemica acuta (CAD)**, con varie modalità di comparsa, che si presenta in un paziente sottoposto a terapie per patologia oncologica.

In caso di presentazione di cardiopatia ischemica acuta in un paziente in terapia oncologica, le linee guida (1) sono concordi nell'affermare che l'algoritmo diagnostico per identificare la CAD è il medesimo di quello per il paziente senza cancro. In questo ambito l'utilizzo di biomarcatori è un passaggio fondamentale e le troponine cardiache ad alta sensibilità (hs-cTn) rappresentano il marcatore di danno dei cardiomiociti con maggiore sensibilità e specificità (7-8), tanto maggiore quanto più è forte il sospetto clinico di cardiopatia ischemia acuta (9-10). Le troponine cardiache I (cTnI) e T (cTnT) hanno accuratezza diagnostica simile (10).

In presenza di sintomi compatibili con ischemia miocardica acuta, i livelli di troponina si elevano rapidamente, in genere entro 1 ora dall'inizio dei sintomi se viene impiegato il dosaggio delle troponine ad elevata sensibilità, e rimangono elevati anche per qualche giorno (9-10).

Il prelievo del campione di sangue va eseguito all'arrivo in ospedale (tempo 0) e, secondo le indicazioni più recenti, dopo 1 ora (algoritmo 0 h/1 h– preferibile) o dopo 2 ore (algoritmo 0h/2h) (11), congiuntamente all'esecuzione di ECG; altri precedenti protocolli prevedono il secondo

controllo alla 3 a ora e alla 6 a ed eventualmente ogni 4 - 6 ore fino a 12-16 ore dall'inizio del dolore toracico.

La troponina e i vari cambiamenti nei campioni presi in sequenza rappresentano un marker quantitativo; quanto più è elevata al livello h 0 e/o quanto è elevato il livello di variazione nei successivi campioni tanto maggiore è la probabilità che si tratti di infarto miocardico (7). Come è noto, si può verificare aumento della troponina in varie patologie oltre all'infarto miocardico, e bisogna ovviamente tenerne conto per la diagnosi differenziale (7-8, 12).

2. Alterazioni di biomarcatori di danno cardiaco durante un trattamento per patologia oncologica, correlati o meno a cardiopatia ischemica

Un ulteriore utilizzo dei biomarcatori cardiaci in oncologia è quello di dosarli per evidenziare eventuale danno o sofferenza cardiaca, spesso ancora preclinica, durante una terapia per cancro.

Questo è un capitolo ampio, con ricca letteratura ed in rapida evoluzione. Alcuni biomarcatori possono fornire utili indicazioni in qualunque stadio di una terapia oncologica: prima di iniziarla per valutarne il rischio, in corso di trattamento per monitorare la eventuale cardiotoxicità già prima che compaiano sintomi, al termine per valutare eventuali complicanze tardive. Le hs-cTn, oltre che biomarcatori fondamentali per diagnosticare la sofferenza ischemica miocardica, hanno elevata capacità di evidenziare piccoli e contenuti danni a carico dei miociti, dando così informazioni riguardo a un eventuale danno miocardico in corso di terapie oncologiche, permettendo di mettere in atto trattamenti finalizzati a minimizzarne la cardiotoxicità (13). In particolare si sono dimostrate utili in trattamenti con antracicline, ove rilevazioni seriate dei valori di troponina (in particolare troponina I) hanno permesso di individuare, in base a valori crescenti dei dosaggi, gruppi di pazienti a minore o maggiore rischio di cardiotoxicità ed eventi avversi (14).

Tempi e frequenza della valutazione dei biomarcatori dipendono dal trattamento antitumorale impiegato, dalla sua durata, dalla dose cumulativa totale dei vari farmaci, dal rischio basale cardiovascolare del paziente (15).

Elevazione di nuovo riscontro della hs-cTn I in pazienti in trattamento con trastuzumab predice una futura disfunzione del ventricolo sinistro (16).

Come indicazione generale, è indicato misurare un biomarcatore (hs-cTn o peptide natriuretico) prima di iniziare una terapia, e poi a ciascun ciclo di chemioterapia di cui facciano parte le antracicline.

Hs-cTn I , hs-cTn T , BNP, NT-proBNP si sono dimostrati promettenti come biomarcatori precoci di disfunzione cardiaca in corso di terapie oncologiche, anche se non sono ancora disponibili cut-off chiari in pazienti asintomatici dal punto di vista cardiaco (17).

Ci sono poi nuovi biomarcatori di danno miocardico in via di validazione, con studi anche in campo oncologico. Tra questi le mieloperossidasi, galectina-3, micro-RNA. In particolare quest'ultimo interviene nel mediare ipertrofia e fibrosi miocardica. E' stato valutato come importante indicatore di cardiotossicità in corso di terapia con doxorubicina (18), e considerato un indicatore predittivo e prognostico di cardiotossicità correlata a infiammazione in campo oncologico e non oncologico (19), anche se necessitano ulteriori studi al riguardo.

I biomarcatori del futuro probabilmente saranno legati agli importanti progressi che si stanno facendo con le innovative tecniche di epigenomica, metabolomica, trascrittomica, capitoli ancora sperimentali ma in notevole evoluzione (20).

FOLLOW UP CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI LUNGOSOPRAVVIVENTI

(Azzurra Ottone)

La malattia cardiovascolare rimane la principale causa di morte nei pazienti lungo-sopravvissuti sottoposti a trattamento curativo per cancro. I pazienti in follow-up per diversi tipi di cancro, hanno infatti un rischio marcatamente incrementato di sviluppare malattia cardiovascolare ischemica in confronto alla popolazione non sottoposta a trattamenti oncologici.

La maggior parte dei pazienti mostra un progressivo incremento del rischio a 5 anni dalla diagnosi e dal completamento delle trattamenti a scopo curativo verosimilmente per la somma dei diversi fattori di rischio.

Molti fattori di rischio sono comuni sia per il cancro che per le patologie cardiovascolari ischemiche (fumo di sigaretta, obesità) ed è noto che molti fattori di rischio sono più comuni nella popolazione dei pazienti trattati per cancro (ipertensione, iperlipidemia, diabete).

Il paziente lungo-sopravvive in follow-up rappresenta pertanto un paziente il cui rischio cardiovascolare globale e ischemico risulta incrementato alla luce della somma tra i trattamenti oncologici effettuati (terapie sistemiche e Radioterapie mirate al torace) e i noti fattori di rischio ben definiti (ipertensione, iperlipidemia, tabagismo, diabete, obesità). Non essendo possibile eliminare i fattori di rischio determinati dalle cure effettuate è necessario procedere con un più intensivo controllo degli altri fattori per ridurre il rischio cardiovascolare e ischemico di questi pazienti. Purtroppo i dati in letteratura mostrano che meno della metà dei pazienti in follow-up ha avuto modo di discutere con il proprio medico riguardo abitudini di vita, tabagismo, dieta ed esercizio fisico. Al momento attuale non esistono strumenti che possano aiutare a quantificare il reale rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica dei pazienti lungo sopravvivenuti.

Si raccomanda ai medici oncologi di fornire a tutti i pazienti in follow-up adeguata valutazione del rischio cardiovascolare e counseling riguardo la gestione dei fattori di rischio durante tutto il periodo di follow-up specialistico.

La valutazione del rischio dovrebbe includere:

- Anamnesi cardiologica pregressa
- Fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, dislipidemia, obesità, tabagismo, diabete mellito)
- Trattamenti oncologici effettuati (tipologia di farmaci, siti radioterapico)
- Abitudini dietetiche e all'esercizio fisico

Al termine del follow-up specialistico si ritiene opportuno segnalare al MMG l'aumentato rischio cardiovascolare ischemico del paziente che è stato sottoposto a trattamenti potenzialmente cardiotossici al fine di sensibilizzare il curante alla problematica e proseguire il monitoraggio del paziente.

LETTERA INFORMATIVA PER IL CURANTE PER RISCHIO CARDIOVASCOLARE ISCHEMICO

Gentile Collega,

alla luce del tempo intercorso dal termine dei trattamenti oncologici si conclude in data odierna il follow-up specialistico del tuo paziente.

Come tu ben sai, rimane nel tempo il rischio che i trattamenti oncologici effettuati dal tuo paziente (.....) predispongano all'insorgenza nel lungo



periodo di problematiche cardiovascolari ischemiche in aggiunta ai noti fattori di rischio (ipertensione, iperlipidemia, tabagismo, diabete, obesità).

E' pertanto consigliabile che il tuo paziente venga sottoposto a periodici controlli clinici.

Si raccomanda adeguato compenso pressorio, monitoraggio dei valori di colesterolo, trigliceridi e dei valori glicemici. Nel caso in cui non si riuscisse ad ottenere normalizzazione dei valori utile tempestiva valutazione specialistica cardiologia e diabetologica.

E' necessario promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo, incentivare l'attività fisica e la corretta alimentazione.

Ti ringraziamo per la collaborazione e rimaniamo a completa disposizione.

BIBLIOGRAFIA

1. Zamorano J L et al. 2016 Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspice of the ESC Committee for practice guidelines. *Eur. Heart J.* (2016) 37, 2768-2801
2. Depetris I Marino D Bonzano A Cagnazzo C Filippi R Aglietta M Leone F Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 124 (2018) 1-10
3. Touyz M.R. Hermann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy *npj Precision Oncology* (2018)2:13; doi:10.1038/s41698-018-0056-z
4. Desai M.Y. Jellis C.L. Kotecha R. Johnston D.R. Griffin B.P. Radiation-associated cardiac disease A practical approach to diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol Img* 2018;11:1132-49.
5. Baron-Esquivias G., Asteggiano R: *Cardiac management of oncology patients*, Springer International Publishing Switzerland, 2015.
6. Leerink J.M. et Al *Cardiac disease in Childhood Cancer Survivors Risk prediction, prevention and surveillance: JACC CardioOncology State-of-the-Art-Review* *J. Am. Coll. Cardiol. CardioOnc.* 2020;2:363-378
7. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2020;00:1-79.
8. Thygesen K et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2019;40:237-269.

9. Shah ASV et al. High sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute Coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392:919-928.
10. Mockel M et al. Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Editor's choice-rule-in of acute myocardial infarction: focus on troponin. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:212-217.
11. Stoyanov KM et al. RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:39-51.
12. Eggers KM et al. Cardiac Troponin Elevation in Patients Without a Specific Diagnosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1-9.
13. Ananthan K et al. The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. *Journal of Cardiovascular Translational Research* 2020;13:431-450.
14. Cardinale D et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109(22), 2749-2754.
15. Curigliano G et al. ESMO Guidelines WorkingGroup. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl7):vii155-vii166.
16. Ky B et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:809-816.
17. Armenian SA et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017;35:893-911.
18. Horie, Tet al. Acute doxorubicin cardiotoxicity is associated with miR-146a-induced inhibition of the neuregulin-ErbB pathway. *Cardiovascular Research* 2010;87(4):656-664.
19. Brase J. Et al. Serum microRNAs as non-invasive biomarkers for cancer. *Molecular Cancer* 2010;9(1):306.
20. Rhee J-W et al. Primer on Biomarker Discovery in Cardioncology Application of omics Technologies. *JACC Cardioncology* 2 (3) sept. 2020, 379-84.

