

# La consulenza cardiologica “mirata” nel paziente oncologico sottoposto a chemioterapia: come prevenire e monitorare la cardiotossicità in maniera appropriata

## *Cardiologic evaluation of patients undergoing chemotherapy*

Barbara Bordoni<sup>1</sup>, Stefano Urbinati<sup>1</sup>, Alicia Tosoni<sup>2</sup>,  
Graziana Labanti<sup>1</sup>, Alba Brandes<sup>2</sup>

**ABSTRACT:** *Cardiologic evaluation of patients undergoing chemotherapy. B. Bordoni, S. Urbinati, A. Tosoni, G. Labanti, A. Brandes.*

Life expectancy in patients affected by cancer has recently increased because of early diagnosis and actual therapies. In recent years, Oncology and Cardiology developed a tight relationship because of common risk factors (i.e. obesity, smoking, alcohol intake, etc...), and for preventing the prothrombotic status due to cancer and the potential cardiotoxicity of chemotherapy. Cardiotoxicity incidence is reported from 1% up to 70% in retrospective analyses of drug protocols, mainly representing by left ventricular dysfunction (both reversible or irreversible), but also by arrhythmias, hypertension, atrioventricular block, coronary spasm, and arterial or

venous thromboembolism. The early detection of the chemotherapy induced cardiotoxicity is now mandatory and can be obtained through a proper patients selection for different treatments and a strict monitoring during the follow-up period. The role of biomarkers of early cardiac damage, mainly, troponin I and brain natriuretic peptide-BNP, has been recently challenged, and algorithms are currently available.

In the present paper, we propose how to perform a cardiologic evaluation of patients undergoing chemotherapy tailored by the known adverse effects of the drugs.

*Key words: cardiotoxicity, cardiology, cardiologic follow-up of oncologic patients.*

*Monaldi Arch Chest Dis 2014; 82: 68-74.*

---

UOC Cardiologia<sup>1</sup> e UOC Oncologia<sup>2</sup>, Ospedale Bellaria, Bologna.

Corresponding author: Stefano Urbinati, UOC Cardiologia, Ospedale Bellaria, Bologna; E-mail address: stefano.urbinati@ausl.bo.it

---

Nell'ultimo decennio si è ottenuto un significativo prolungamento della sopravvivenza dei pazienti affetti da neoplasie: si calcola che oggi in Italia siano quasi 3 milioni i sopravvissuti ad una diagnosi di neoplasia maligna [1]. La lunga sopravvivenza, oltre 5-10 anni dalla prima diagnosi, è un traguardo raggiungibile per molti tipi di neoplasie, grazie alla diagnosi precoce e al trattamento con nuovi potenti agenti chemioterapici.

La gestione dei pazienti oncologici presenta significative implicazioni in ambito cardiologico per diversi motivi: 1. la prevenzione delle malattie cardiovascolari e dei tumori spesso si sovrappone perché i fattori di rischio da controllare, come età, fumo, consumo di alcool, obesità, sedentarietà e alimentazione, spesso sono gli stessi; 2. la presenza di una neoplasia attiva una condizione protrombotica che aumenta il rischio di eventi cardiovascolari; 3. alcuni farmaci antineoplastici, sia quelli tradizionali come antracicline e fluorouracile, sia quelli di recente introduzione, come alcuni anticorpi monoclonali, presentano un significativo potenziale cardiotossico che necessita una selezione dei pazienti e un monitoraggio adeguato.

Queste considerazioni hanno portato allo sviluppo della cosiddetta “Cardioncologia”, che rappresenta una branca della medicina finalizzata allo studio e alla gestione delle problematiche cardiologiche connesse con le patologie e le terapie oncologiche e che prevede che le due figure professionali coinvolte, il cardiologo e l'oncologo, abbiano una conoscenza di base delle problematiche in comune e collaborino per una corretta gestione del paziente oncologico soprattutto nella selezione dei pazienti da trattare e nel monitoraggio da effettuare durante il trattamento chemioterapico e il successivo follow-up [2].

### **La cardiotossicità da chemioterapici: non solo disfunzione ventricolare sinistra**

Nella presente rassegna svilupperemo le problematiche connesse con la cardiotossicità da chemioterapici che viene classificata sulla base della azione svolta dal chemioterapico e sui tempi in cui l'effetto collaterale si sviluppa rispetto al trattamento: la **cardiotossicità è acuta o subacuta** quando si sviluppa tra l'inizio del trattamento e le prime 2 settimane

dopo la sua interruzione, **cronica**, se esordisce settimane/mesi dopo il termine del trattamento, infine **tardiva**, quando compare dopo oltre un anno. La tossicità da chemioterapici può essere dose-dipendente (determinata dal dosaggio usato nelle singole somministrazioni e dalla dose cumulativa totale) o dose-indipendente. Sulla definizione stessa di “cardiotossicità” non vi è attualmente una condivisione tra gli esperti: infatti si può basare sulla comparsa di uno scompenso cardiaco clinicamente conclamato, oppure sulla comparsa di una disfunzione ventricolare sinistra asintomatica identificata da una frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro < 60% secondo il National Cancer Institute [3] oppure da una riduzione della FE superiore al 10% o da una FE < 50% secondo le Linee Guida della Società europea di Oncologia [4].

L’impatto della cardiotossicità sulla prognosi dei pazienti oncologici tuttora non è noto. Infatti solo in pochi casi è stata eseguita una valutazione prospettica seriata della tossicità cardiaca, soprattutto in studi eseguiti nella fase II e III dello sviluppo dei farmaci, in cui erano stati arruolati pazienti altamente selezionati (con esclusione di anziani, cardiopatici, ecc...) [5]. Sono numerosi gli studi retrospettivi che hanno cercato di stimare l’incidenza di cardiotossicità nel mondo reale, che presenta una estrema variabilità (da 1% a 70%) in base ai diversi protocolli terapeutici utilizzati.

L’espressione fenotipica della cardiotossicità è prevalentemente rappresentata dalla disfunzione ventricolare sinistra, ma a questo proposito è necessario considerare che esistono due tipi di cardiotossicità:

- una **disfunzione miocardica irreversibile, di tipo I (“antraciclina like”)**: si tratta di una tossicità tardiva, non correlata al meccanismo terapeutico, indipendente dal tipo di tumore e dipendente dalla dose cumulativa totale di farmaco impiegata. È caratterizzata da un andamento progressivo e irreversibile che, tramite la produzione di radicali liberi e l’alterazione dell’omeostasi intracellulare del ferro, determina apoptosi dei cardiomiociti: i cambiamenti ultrastrutturali cellulari sono identificabili alla biopsia endomiocardica. Una volta identificata questa forma di danno miocardico è necessario prevedere l’interruzione del trattamento chemioterapico. Generalmente questa forma inizia in maniera asintomatica e subclinica, perché è dose-dipendente, come conseguenza i dosaggi totali di antracicline sono stati recentemente rivisti ponendo come limite superiore una dose massima di Doxorubicina di 400-550 mg/mq [6];
- una **disfunzione miocardica reversibile, di tipo II, (“trastuzumab like”, dall’effetto dell’anticorpo anti recettore HER2)**: questa tossicità si verifica attraverso un cross-targeting del farmaco attraverso la simmetrica attivazione apoptotica di caspasi cellulari da parte di un farmaco targeted sia nella cellula tumorale che nel cardiomiocita. L’HER2 risulta espresso sulle cellule di tumori maligni solidi ed ematologici, stimola la proliferazione di cardiomiociti embrionali e risulta espresso anche in età adulta sulle cellule cardiache. A differenza della tossi-

cità da antracicline, quella da trastuzumab non è dose-correlata ed è reversibile dopo la sospensione del trattamento. Non sono identificabili alterazioni strutturali alla biopsia endomiocardica, mentre è stata osservata una riduzione dell’incidenza del danno miocardico evitando schemi terapeutici in cui si associno trastuzumab e antracicline [6, 7, 8].

La cardiotossicità così definita non identifica l’intero spettro di complicanze cardiovascolari cui può andare incontro un soggetto che è sottoposto a chemioterapia. Altri chemioterapici infatti possono determinare sindromi coronariche acute, ipertensione arteriosa, disordini aritmici, come bradicardia sinusale, blocchi atrioventricolari, aritmie ipercinetiche attraverso l’allungamento del tratto QT, oppure tromboembolismo venoso o arterioso.

### Chemioterapici ed effetti collaterali cardiovascolari

Tra i chemioterapici “storici” i due cardiotossici sono le antracicline e il 5-fluorouracile.

Le **ANTRACICLINE** sono antibiotici ad azione antitumorale, molto attivi, ma gravati da una notevole cardiotossicità. Il loro utilizzo esige pertanto sia una valutazione dei fattori di rischio presenti prima dell’inizio del trattamento sia un attento monitoraggio della funzionalità cardiaca durante ed al termine dell’iter terapeutico.

Le **FLUOROPIRIMIDINE** come il 5-fluorouracile (capecitabina), che sono di largo impiego nel trattamento dei tumori della mammella, del tratto gastroenterico e della regione testa-collo, possono provocare ischemia miocardica attraverso un ampio spettro clinico compreso tra l’angina stabile e la sindrome coronarica acuta. Raramente provocano scompenso cardiaco acuto, aritmie ed alterazioni dell’ECG. La percentuale degli eventi cardiaci maggiori risulta del 7.6% con un tasso di mortalità per cause cardiovascolari fino al 2.2%. L’eziologia del danno ischemico miocardico è attualmente sconosciuta, anche se sembrerebbe correlata a meccanismi di disfunzione endoteliale e vasospasmo coronarico.

I farmaci appartenenti alla famiglia dei **TAXANI**, come il Taxolo (Docetaxel), comunemente impiegati nel trattamento del carcinoma della mammella, delle vie urinarie e nei tumori ginecologici, esercitano il loro effetto antitumorale promuovendo la polimerizzazione della tubulina e inducendo una disfunzione dei microtubuli durante la divisione cellulare. Il loro impiego può determinare un massiccio rilascio di istamina. Questa classe di farmaci può frequentemente (fino al 30% dei casi) indurre bradicardia sinusale subclinica, raramente causa di episodi sincopali, aritmie sopraventricolari e ventricolari, o ischemia miocardica. I taxani possono potenziare la tossicità indotta dalle antracicline, aumentando i livelli circolanti di Doxorubicina e promuovendo la formazione di metaboliti alcolici tossici nei confronti dei cardiomiociti.

La **CICLOFOSFAMIDE** (Endoxan), impiegata nella cura del carcinoma della mammella, del tessuto ovarico e del testicolo, nei sarcomi e nei medulloblastomi, generalmente non causa cardiotossicità, anche se sono riportati casi di pericardite acuta letale e miocardite emorragica in corso di infusioni rapide di alte dosi, tramite un danno ossidativo cardiaco diretto, non cumulativo.

Il **BEVACIZUMAB**, utilizzato nel trattamento della neoplasia metastatica del colon e del rene, della neoplasia polmonare avanzata e, recentemente, anche delle recidive di glioblastoma, determina soprattutto ipertensione (severa nel 9.2% dei pazienti) che può svilupparsi in ogni momento durante la terapia. È di solito sufficiente un buon controllo dei valori pressori tramite terapia antipertensiva (anche di associazione) per permettere la prosecuzione del trattamento antineoplastico. Sono riportati anche casi di tromboembolismo venoso e embolia polmonare [9-11].

La nuova frontiera del trattamento chemioterapico dei tumori renali resistenti alla terapia è rappresentato dalla **TARGET THERAPY**. L'introduzione di queste terapie, che risale a una decina di anni fa, ha rivoluzionato il trattamento e la prognosi del paziente oncologico. L'indicazione al trattamento con **SUNITINIB** è riservata al tumore renale metastatico, ai GIST e ai tumori neuroendocrini pancreatici. Anche questa nuova classe farmacologica è però gravata da un alto tasso di cardiotossicità, infatti in corso di trattamento fino all'11% dei pazienti sviluppa un evento cardiovascolare, tra cui infarto miocardico acuto e scompenso cardiaco, il 28% sviluppa una riduzione asintomatica della FE>10%, che è reversibile dopo la sospensione o la riduzione della dose del farmaco, mentre il 47% sviluppa ipertensione arteriosa [12]. Il **SORAFENIB**, utilizzato nella terapia del tumore renale metastatico e dell'epatocarcinoma, presenta una incidenza di disfunzione cardiaca minore rispetto al Sunitinib, anche in questo caso reversibile; nel 3% dei casi è stata osservata una sindrome coronarica acuta e il 17-43% sviluppa ipertensione [13].

### Cardiotossicità: identificazione precoce e monitoraggio

Analizzata l'entità del problema rappresentato dalle complicanze cardiovascolari in corso di trattamento chemioterapico risulta necessario definire come prevenire questi eventi. L'obiettivo è dunque l'identificazione del danno miocardico prima della sua espressione fenotipica tramite un'accurata selezione dei pazienti candidati a ricevere i trattamenti e l'adozione di programmi di monitoraggio ecocardiografico prima, durante (a metà della dose totale prevista per le antracicline) e dopo (3-6-12 mesi dal termine) il trattamento.

La ricerca più recente si è concentrata sulla possibilità di identificare marcatori precoci di danno miocardico. Cardinale et al [14, 15] hanno dimostrato che l'utilizzo sistematico della Troponina I fornisce informazioni sia di tipo quantitativo (identificazione dei pazienti a maggior rischio di svilup-

pare una disfunzione cardiaca) sia di tipo quantitativo (maggiore è il rialzo della TnI tanto più importante sarà il deterioramento funzionale tardivo). Il suo utilizzo sistematico permette di identificare i pazienti a rischio di cardiotossicità in una fase estremamente precoce, ovvero prima che possa essere evidenziata una riduzione della FE. Grazie all'alto valore predittivo negativo della TnI (99%) è possibile identificare i pazienti a basso rischio di sviluppare eventi cardiaci (circa 70% dei soggetti sottoposti a chemioterapia), limitando la stretta sorveglianza cardiologica ai pazienti "positivi".

Anche i peptidi natriuretici come il BNP (brain natriuretic peptide), o il suo peptide amino-terminale NT-proBNP, ormai da tempo largamente utilizzati e validati nella pratica cardiologica per la diagnosi e la prognosi dello scompenso cardiaco congestizio, sono stati investigati come possibili predittori di disfunzione ventricolare sinistra in corso di trattamento chemioterapico. Alterati valori di BNP e NT-proBNP sono stati osservati in corso di trattamento con diversi chemioterapici (doxorubicina, trastuzumab, epirubicina) e di radioterapia, risultato che esprime lo stress di parete a carico del ventricolo sinistro durante il trattamento. Nonostante ciò, i risultati emersi dai numerosi studi condotti, sia nella popolazione adulta che pediatrica, hanno prodotto risultati discordanti e pertanto l'utilizzo routinario di tali biomarcatori non risulta raccomandato e non può sostituire l'utilizzo di metodiche di imaging quali l'ecocardiogramma [16].

La prevenzione della cardiotossicità si basa dunque sull'adozione di una serie di accorgimenti che possono essere riassunti come segue:

1. limitazione del dosaggio totale del chemioterapico, in particolar modo per quanto riguarda le antracicline, in considerazione dell'effetto dose-dipendente, con netto aumento dell'incidenza di cardiotossicità per dosi > 450-550 mg/m<sup>2</sup> di doxorubicina;
2. utilizzo di diverse modalità di somministrazione delle antracicline: l'infusione continua va preferita ai singoli boli in quanto permette di limitare la dose di picco e, di conseguenza, ridurre gli effetti tossici;
3. utilizzo di analoghi meno cardiotossici come le antracicline liposomiali: in questo caso il farmaco è concentrato all'interno di liposomi che non attraversano le giunzioni serrate integre a livello cardiaco e gastrointestinale, ma solo quelle a livello del tessuto vascolare danneggiato dalla neoplasia, permettendo così di raggiungere alte concentrazioni di farmaco nella sede tumorale e basse nelle sedi "sane" come a livello miocardico;
4. utilizzo di cardioprotettori:
  - Dexrazoxane, agente chelante il ferro che si è dimostrato in grado di ridurre i casi di disfunzione ventricolare sinistra in bambini affetti da leucemia linfatica acuta. Attualmente poco utilizzato nella pratica clinica, a causa di iniziali segnalazioni di ridotta efficacia, poi smentita, è attualmente raccomandato solo nel trattamento del tumore metastatico della mammella trattato con alte dosi di Doxorubicina.

- Carvedilolo, beta bloccante caratterizzato da una potente attività antiossidante. In un recente studio randomizzato è stato documentato che l'utilizzo di Carvedilolo, in corso di terapia con antracicline, preveniva lo sviluppo della disfunzione ventricolare sinistra [17].
- Recenti studi hanno proposto l'impiego di ACE inibitori, come l'Enalapril, in associazione all'utilizzo di marcatori precoci di danno cardiaco, come la Troponina I [18].

Diverse metanalisi e review, apparse sulle riviste cardiologiche più prestigiose, hanno sottolineato la difficoltà di prevenire la cardiotoxicità da chemioterapici nel suo complesso. Nel 2009, in uno *state of the art paper* pubblicato su JACC, Yhe et al [19] hanno riclassificato gli effetti cardiovascolari dei chemioterapici, identificando 6 tipologie: dalla disfunzione ventricolare sinistra all'ischemia miocardica, dal tromboembolismo (venoso e arterioso) all'ipertensione arteriosa, passando per le bradiaritmie e l'allungamento del

tratto QT. Più recentemente una Task Force italiana ha prodotto una pubblicazione che, rielaborando didatticamente il tema delle conseguenze cardiologiche dell'uso dei chemioterapici, ha proposto un algoritmo gestionale-terapeutico per i pazienti a rischio di cardiotoxicità (Fig. 1) [20].

### La consulenza cardiologica nel paziente oncologico. Una proposta operativa

La storia della gestione cardiologica dei pazienti oncologici sta in qualche modo ripercorrendo fasi già vissute nel contesto della consulenza cardiologica preoperatoria nel paziente candidato ad intervento di chirurgia non cardiaca [21]. Infatti, rispetto ad alcuni anni fa, appare oggi impossibile effettuare una consulenza cardiologica preoperatoria senza conoscere il tipo di intervento a cui dovrà essere sottoposto il paziente, la tempistica, in elezione o in urgenza, la tipologia dell'anestesia proposta, oltre alle caratteristiche del paziente e la cardiopatia di cui è portatore. Allo stesso modo sta emergendo

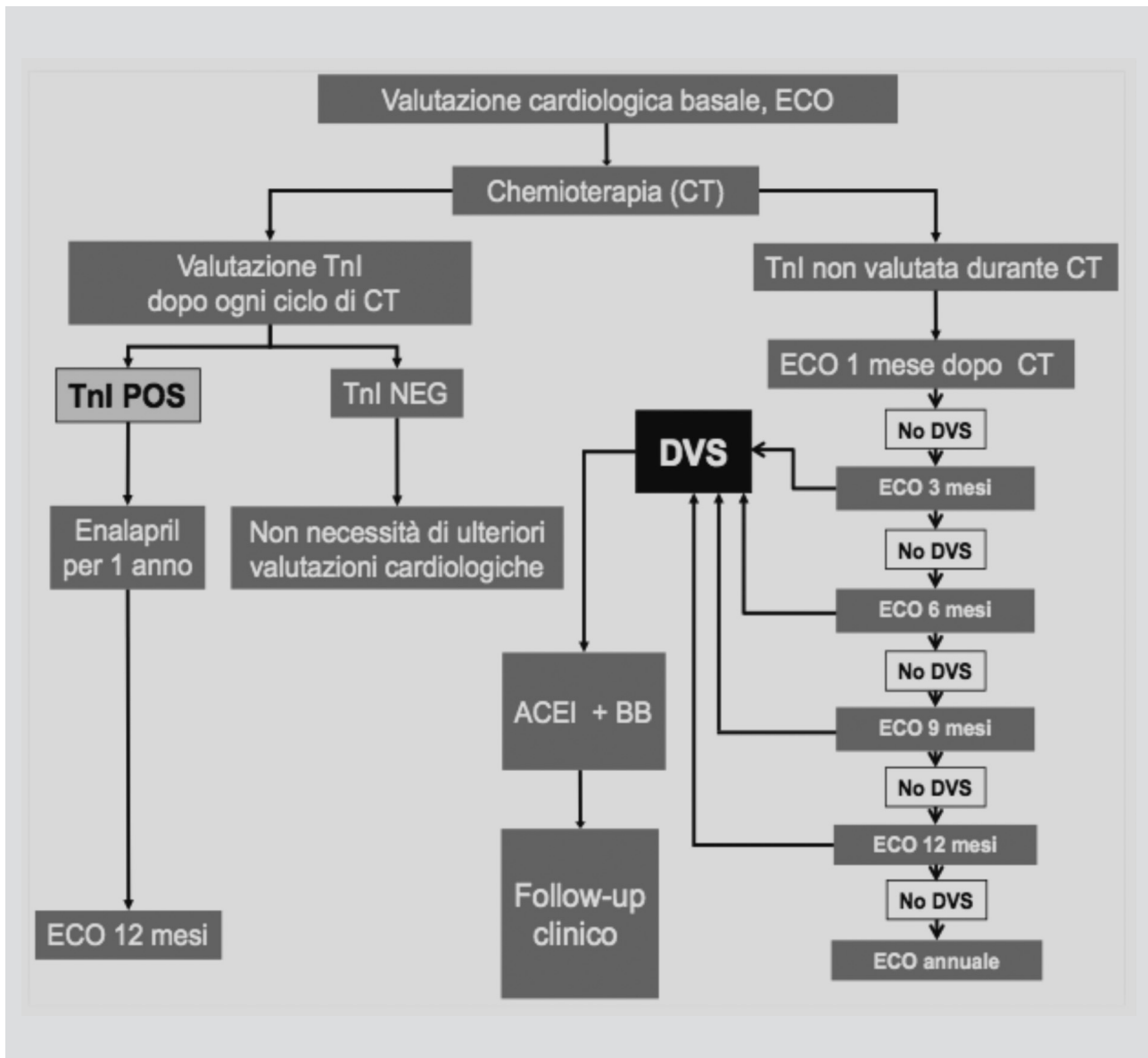


Figura 1. - Algoritmo gestionale-terapeutico per i pazienti a rischio di cardiotoxicità (da 15, modificata).



l'esigenza di effettuare consulenze cardiologiche sempre più mirate al problema specifico anche nel paziente oncologico, candidato a mono o polichemioterapia, di cui sarà necessario conoscere il tipo di neoplasia di cui è affetto, il cocktail farmacologico a cui dovrà essere sottoposto, le dosi utilizzate (sia in totale che per ciclo) oltre alle caratteristiche cardiache del paziente stesso. Solo in questo modo, elevando il livello culturale dell'interazione tra cardiologo e oncologo, che dovranno conoscere reciprocamente molti elementi-chiavi della disciplina dell'altro, sarà possibile condividere i programmi da adottare per ottenere il massimo risultato in campo oncologico minimizzando il rischio di eventi cardiovascolari.

A tale proposito appare evidente come il monitoraggio ecocardiografico, che permette di stimare la FE o la disfunzione diastolica, non sia strettamente necessario in molti dei pazienti che vengono sottoposti a polifarmacoterapia antitumorale, in cui può essere prioritario effettuare un diverso tipo di follow-up.

Nell'ambito della città di Bologna, l'UOC di Oncologia dell'Ospedale Bellaria rappresenta il riferimento metropolitano per i tumori solidi e del sistema nervoso, e si avvale di una stretta collaborazione con la UOC di Cardiologia che dedica alla valutazione e al monitoraggio dei pazienti oncologici una parte della sua attività ambulatoriale e del laboratorio di ecocardiografia, ed esegue inoltre numerose consulenze nel caso compaiano sintomi o segni che possano fare ipotizzare una complicanza cardiovascolare della patologia tumorale di base o del trattamento antitumorale. In quest'ambito, presso la nostra Azienda, come in molte altre in Italia, negli ultimi anni si è assistito ad una esplosione delle richieste di ecocardiogrammi per definire la idoneità alla chemioterapia o per il monitoraggio della cardiotoxicità.

Da questo complesso background è nata l'esigenza di rendere più mirata la consulenza cardiologica definendo le problematiche da affrontare nel singolo paziente sulla base della patologia oncologica e dello schema di chemioterapia. Partendo da questa esigenza abbiamo riorganizzato la collaborazione tra Cardiologia ed Oncologia attorno a tre obiettivi principali:

- Definizione di una scheda di facile fruibilità che riporti le possibili conseguenze cardiologiche della chemioterapia adottata (Fig. 2).
- Esecuzione di una valutazione cardiologica "mirata" al potenziale problema correlato con lo schema di trattamento adottato, con selezione dei pazienti da avviare al monitoraggio ecocardiografico.
- Verifica dell'efficacia della riorganizzazione adottata.

L'obiettivo primario di questa riorganizzazione è rappresentato dalla necessità di garantire l'appropriatezza sia della richiesta della consulenza cardiologica, sia della modalità con cui viene erogata. L'obiettivo secondario è quello di ridurre le richieste inappropriate di ecocardiogrammi. La richiesta di consulenza cardiologica pertanto dovrà contenere la motivazione della richiesta e lo schema dove sono

specificati gli effetti collaterali cardiovascolari prevedibili per i chemioterapici che verranno somministrati (Fig. 2). Lo schema presenta nella parte sinistra le diverse classi di farmaci chemioterapici (principio attivo e nome commerciale) e, per ognuna, viene indicata la diversa tipologia di cardiotoxicità. L'oncologo evidenzia il trattamento che intende somministrare o che ha già somministrato. In questo modo il cardiologo esegue la consulenza selezionando gli accertamenti sulla base degli effetti collaterali previsti per il trattamento in esame. L'adozione di un simile modello garantisce una maggior appropriatezza nell'esecuzione degli esami cardiologici, evitando indagini inutili per il paziente e dispendiose per il SSN, e garantendo un corretto follow-up in corso di chemioterapia.

## Conclusioni

Partendo dalla nostra iniziale esperienza, pensiamo che oggi sia indispensabile una condivisione culturale tra cardiologi e oncologi al fine di ridefinire la modalità con cui viene erogata la consulenza cardiologica che deve prevedere la selezione dei pazienti da avviare ad una chemioterapia potenzialmente cardiotoxicità e le modalità di monitoraggio degli effetti collaterali cardiovascolari. A questo proposito è necessario personalizzare la consulenza cardiologica perché diversi sono gli effetti collaterali attesi. È auspicabile che la raccolta di dati derivanti da simili esperienze possa raffinare e rendere più efficace la valutazione e il monitoraggio cardiologico del paziente sottoposto a chemioterapia.

## Riassunto

*Attualmente l'aspettativa di vita dei pazienti oncologici è significativamente aumentata grazie alla diagnosi precoce e alla possibilità di trattamento con nuovi chemioterapici. La Cardiologia e l'Oncologia negli ultimi anno hanno sviluppato strette forme di collaborazione sia perché presentano fattori di rischio comuni (come l'obesità, il fumo, l'introito di alcool, ecc...), ma soprattutto in relazione alla necessità di contrastare lo stato protrombotico che si sviluppa nel paziente neoplastico, e di prevenire la potenziale cardiotoxicità di alcuni chemioterapici. Dall'analisi retrospettiva di molti protocolli di studio l'incidenza di cardiotoxicità si distribuisce su un range molto ampio (dal 1% al 70%) ed è solitamente identificata con la disfunzione ventricolare sinistra (sia reversibile che irreversibile), anche se è noto che si può esprimere anche sotto altre forme come attraverso un aumentato rischio aritmico, di ipertensione arteriosa o di sindrome coronarica acuta su base vasospastica. Il riconoscimento precoce della cardiotoxicità da chemioterapici è necessario e si può realizzare attraverso una corretta selezione dei pazienti e un monitoraggio mirato durante il follow-up. Studi recenti hanno indagato anche il ruolo di marcatori precoci di danno cardiaco, come la Troponina e il BNP, e hanno proposto strategie e algoritmi che possano guidare il clinico nella gestione del paziente oncologico.*

| FARMACO                           | Ipertensione arteriosa | Sovraccarico di liquidi | Disfunzione ventricolare | QT lungo/aritmie | Vasospasmo | Trombosi arteriosa/venosa |
|-----------------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------|------------|---------------------------|
| <b>ANTRACICLINE</b>               |                        |                         |                          |                  |            |                           |
| Epirubicina (Farmorubicina)       |                        |                         | x                        | x                |            |                           |
| Doxorubicina (Adriamicina)        |                        |                         | x                        | x                |            |                           |
| Doxorubicina Liposomiale (Caelix) |                        |                         | x                        | x                |            |                           |
| Mitomicina (Mytomicin)            |                        |                         | x                        |                  |            |                           |
| Mitoxantrone (Novantrone)         |                        |                         | x                        |                  |            |                           |
| <b>ANTIANGIOGENETICI</b>          |                        |                         |                          |                  |            |                           |
| Bevacizumab (Avastin)             | x                      |                         |                          |                  |            | x                         |
| <b>FLUOROFOLATI</b>               |                        |                         |                          |                  |            |                           |
| Fluorouracile                     |                        |                         |                          | x                | x          |                           |
| Capecitabina (Xeloda)             |                        |                         |                          | x                | x          |                           |
| <b>ALCHILANTI</b>                 |                        |                         |                          |                  |            |                           |
| Ciclofosfamide (Endoxan)          |                        |                         |                          | x                | x          |                           |
| Cisplatino                        |                        | x (3,5 l)               |                          |                  |            |                           |
| Carboplatino                      |                        | x (1,5 l)               |                          |                  |            |                           |
| Estramustina                      |                        |                         | x                        |                  |            |                           |
| <b>AGENTI DEI MICROTUBULI</b>     |                        |                         |                          |                  |            |                           |
| Cebazitaxel (Jeviana)             |                        |                         |                          | x                |            |                           |
| Taxolo (Paclitaxel)               |                        |                         |                          | x                |            |                           |
| <b>TARGET THERAPIES</b>           |                        |                         |                          |                  |            |                           |
| Abiraterone Acetato (Zytiga)      |                        | x                       |                          |                  |            |                           |
| Everolimus (Afinitor)             | x                      |                         |                          |                  |            |                           |
| Pazopanib (Votrient)              | x                      |                         |                          | x                |            | x                         |
| Sunitinib (Sutent)                | x                      |                         | x                        |                  |            |                           |
| Pertuzumab (Perjeta)              | x                      |                         | x                        | x                |            | x                         |
| Sorafenib (Nexavar)               |                        |                         |                          |                  | x          |                           |
| Trastuzumab (Herceptin)           |                        |                         | x                        |                  |            |                           |
| Temsirolimus (Torisel)            | x                      |                         |                          |                  |            | x                         |
| <b>ALTRO</b>                      |                        |                         |                          |                  |            |                           |

Figura 2. - Modulo informativo da allegare alla richiesta di consulenza cardiologica per pazienti sottoposti a chemioterapia presso l'Ospedale Bellaria di Bologna.

*Dalla collaborazione tra Cardiologia e Oncologia del nostro Ospedale è nata una nuova forma di consulenza cardiologica, che qui proponiamo, mirata alla prevenzione e al riconoscimento precoce delle possibili complicanze cardiologiche in corso*

*di chemioterapia, che tenga conto dello schema di trattamento che gli oncologi intendono adottare e degli effetti collaterali attesi per i singoli farmaci.*

*Parole chiave: cardiotossicità, cardioncologia, follow-up cardiologico di pazienti neoplastici.*

## Bibliografia

1. I numeri del cancro in Italia. 2014 a cura di AIOM, CCM, AIRTUM. Intermedia Editore, Brescia, 2014.
2. Tarantini L, Faggiano P, Barni S, Gori S. Monitoring of cardiac damage in cancer patients treated with cardiotoxic drugs. *G Ital Cardiol*. 2013; 14: 416-23.
3. <http://www.cancer.gov>
4. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
5. Perez EA, Koehler M, Byrne J *et al*. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clinic Proceedings* 2008; 83: 679-686.
6. 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: 75-86.
7. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, *et al*. Long-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3422-8.
8. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, *et al* for the Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1293-305.
9. 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: 1232-9.
10. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2277-85.
11. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 487-94.
12. Atkins M, Jones CA, Kirkpatrick P. Sunitinib maleate. *Natl Rev Drug Discov* 2006; 5: 279-80.
13. Eisen T, Oudard S, Szczylik C, *et al* for the TARGET Study Group. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1454-63.
14. 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: 517-22.
15. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G. Cardioprotection in women with neoplastic disease. *G Ital Cardiol* 2012; 13: 461-8.
16. Tian S, Hirshfield KM, Jabbour SK, *et al*. Serum biomarkers for the detection of cardiac toxicity after chemotherapy and radiation therapy in breast cancer patients. *Front Oncol* 2014 Oct 9; 4: 277. doi: 10.3389/fonc.2014.00277. eCollection 2014.
17. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, *et al*. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2258-62.
18. 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; 114: 2474-81.
19. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2231-47.
20. Cardio-Oncologia 2013. La gestione del paziente oncologico prima, durante e dopo trattamenti con farmaci potenzialmente cardiotossici. Intermedia Editore, Brescia, 2013.
21. Urbinati S, Faggiano P, Colivicchi F, *et al*. Dopo la pubblicazione delle Linee Guida ACC/AHA ed ESC. La valutazione cardiologica preoperatoria nella chirurgia non cardiaca: aumentano le certezze, ma rimangono ancora molte aree controverse. *Monaldi Arch Chest Dis* 2011; 76: 121-131.