

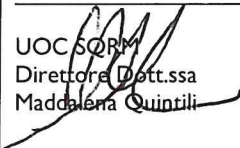



|   |  |   |                                  |
|---|--|---|----------------------------------|
|  | Regione Lazio Asl Roma I<br>AREA DIREZIONE OSPEDALIERA<br>Direttore Dott.ssa P. Chierchini   |  |                                  |
|   | <b>Percorso interdisciplinare per la prevenzione dello scompenso cardiaco in pazienti affette da carcinoma mammario in trattamento con chemioterapia, ormonoterapia, farmaci antiHER2 e radioterapia</b> | Rev. 0<br>del 04/10/2021  | Pag. 1 di 22<br><br>0 ADO PRO 20 |

## INDICE

|   |    |
|---|----|
| 1. INTRODUZIONE .....   | 2  |
| 2. MODALITÀ OPERATIVE.....  | 8  |
| 2.1 Valutazione basale in tutti i pazienti che devono iniziare un trattamento con antracicline .....                                | 9  |
| 2.2 Valutazione basale in tutti i pazienti che devono iniziare un trattamento con farmaci anti-HER2 .....                           | 12 |
| 2.3 RADIOTERAPIA.....   | 15 |
| 3. PERCORSO PAZIENTI CON K MAMMARIO TRA BREAST UNIT-ONCOLOGIA E CARDIOLOGIA PER LA PREVENZIONE /CURA DELLO SCOMPENSO CARDIACO ..... | 17 |
| 4. BIBLIOGRAFIA .....   | 21 |

| REVISIONE | DATA       | REDATTO | VERIFICATO  | APPROVATO   |
|-----------|------------|---------|---|---|
| 0         | 04/10/2021 | GdL     | <br>UOC SQRM<br>Direttore Dott.ssa<br>Maddalena Quintili | <br>Area Direzione Ospedaliera<br>Direttore P. Chierchini<br>Data 4/10/2021 |

### Gruppo di lavoro

#### Cardiologia:

Patrizia Romano  
 Alessia Romeo  
 Marco Renzi  
 Roberto Ricci  
 Angela Beatrice Scardovi  
 Alessandro Aiello

#### Ambulatorio infermieristico Cardiologia:

Tiziana Di Giacomo  
 Giulia Buongiorno

#### Breast Unit:

Maria Alessandra Mirri  
 Pierluigi Bonatti  
 Alfonsa Corradi

### Coordinatori:

#### Oncologia:

Simonetta Chiara Stani  
 Valentina Sini

#### Radioterapia:

Antonella Ciabattini  
 Daniela di Cristino

#### UOC Risk Management:

Stefania Greghini

Si ringrazia per la revisione il Responsabile della Qualità della UOC Cardiologia Santo Spirito, Mario Costanzo

## I. INTRODUZIONE

La prognosi delle pazienti affette da neoplasia maligna della mammella è notevolmente migliorata negli ultimi anni grazie alla diagnosi precoce, alla terapia adiuvante (antracicline, taxani, farmaci antiHER2, inibitori dell'aromatasi) e alla radioterapia.

La cardiotossicità da trattamenti oncologici è diventata una tematica particolarmente rilevante alla luce del netto incremento della sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di neoplasia verificatosi negli ultimi 30 anni.

I pazienti oncologici possono avere multiple comorbidità, quali diabete, ipertensione che possono influenzare in maniera significativa la cura della neoplasia, la prognosi e il rischio di insorgenza della cardiotossicità [Tabella 1]. D'altronde cancro e malattie cardiovascolari riconoscono in parte gli stessi fattori di rischio (ad esempio obesità, diabete, età, ecc.)

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>MOLTO ALTO</b> | <p>Pazienti con una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia Cardiovascolare documentata clinicamente o da inequivocabili reperti ai test di imaging. La documentazione clinica include: pregresso infarto miocardico, sindrome coronarica acuta, procedure di rivascularizzazione coronarica o in altri distretti arteriosi, ictus o attacchi ischemici transitori, aneurisma dell'aorta, arteriopatia periferica. La documentazione alle tecniche di imaging include: la presenza di significative placche aterosclerotiche coronariche o nei distretti carotidei e NON include alcuni aspetti quali l'aumento dello spessore medio-intimale carotideo</li> <li>• Diabete mellito con danno d'organo come la proteinuria o con altri fattori di rischio maggiori come il fumo, marcata ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa incontrollata.</li> <li>• Disfunzione renale severa (GFR&lt;30 mL/mi)</li> <li>• SCORE &gt; 10%</li> </ul> |
| <b>ALTO</b>       | <p>Individui con</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Singolo fattore di rischio molto elevato: in particolare Colesterolemia &gt;8 mmol/L (&gt;310 mg/dL) (ipercolesterolemia familiare) o PA ≥180/110 mmHg.</li> <li>• La maggior parte dei pazienti con DM (fatta eccezione per i giovani pazienti con DM di tipo 1 senza altri fattori di rischio maggiori, da considerare soggetti a rischio basso o moderato</li> <li>• Moderata CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 mq).</li> <li>• SCORE ≥5% e &lt; 10% a dieci anni</li> </ul>   |
| <b>MODERATO</b>   | <p>Il Punteggio SCORE è ≥1% ma &lt; 5% a 10 anni. La maggior parte dei pazienti di mezza età appartengono a questa categoria</p>   |
| <b>BASSO</b>      | <p>Individui con un punteggio SCORE &lt;1%</p>   |

PA = Pressione arteriosa; DM = Diabete mellito; CKD Malattia renale cronica; GFR = Filtrato glomerulare;

**Tabella 1.** Classi di rischio secondo le Linee Guida sulla Prevenzione cardiovascolare della Società Europea di Cardiologia (Piepoli MF, et al. Eur Heart J. 2016; 37(29): 2315-2381)

|   |              |                      |              |
|---|--------------|----------------------|--------------|
| Percorso interdisciplinare per la prevenzione dello scompenso cardiaco in pazienti affette da carcinoma mammario in trattamento con chemioterapia, ormonoterapia, farmaci antiHER2 e radioterapia | 0 ADO PRO 20 | Rev.0 del 04/10/2021 | Pag. 2 di 22 |
|---|--------------|----------------------|--------------|

Il rischio di cardiotossicità rappresenta uno dei fattori che maggiormente limita l'uso dei farmaci antitumorali, sia tradizionali sia di nuova generazione e orienta la scelta del frazionamento e delle tecniche in radioterapia, con un impatto rilevante sulla qualità di vita e sulla sopravvivenza del paziente, indipendentemente dal problema oncologico di base.

Inoltre i farmaci cardiotossici sono più frequentemente utilizzati nel trattamento delle comuni patologie oncologiche della donna e le pazienti trattate con chemioterapia e sopravvissute a tumori sviluppano cardiotossicità con maggior frequenza e di grado più severo rispetto ai soggetti di sesso maschile.

La più frequente presentazione clinica della cardiotossicità è una cardiomiopatia dilatativo-ipocinetica, che porta a scompenso cardiaco. Lo sviluppo di cardiotossicità, anche se asintomatica, non solo influenza negativamente la prognosi del paziente, ma limita significativamente le possibilità terapeutiche in ambito oncologico. Purtroppo, la presenza di una disfunzione cardiaca limita la scelta a schemi terapeutici considerati meno cardiotossici, ma spesso anche meno efficaci.

È dimostrato che un trattamento precoce della cardiomiopatia da farmaci antineoplastici è in grado di favorire il recupero completo della funzione cardiaca nella maggior parte dei casi. D'altra parte lo scompenso cardiaco causato da terapie antineoplastiche sembra essere gravato da una mortalità maggiore rispetto a quello con eziologia diversa.

Da quanto sopra deriva l'importanza non solo della diagnosi precoce della cardiotossicità, ma anche dell'individuazione in fase pre-clinica di una disfunzione ventricolare sinistra o ancor più della ricerca dei marcatori (strumentali e biochimici) che precedono di qualche mese la riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Per tale ragione è raccomandato eseguire una valutazione basale, il monitoraggio della funzione cardiaca durante il trattamento chemioterapico e, nel caso della somministrazione di antracicline e/o di radioterapia della mammella/parete mammaria sinistra, anche un follow-up prolungato nel tempo, in quanto lo scompenso cardiaco può manifestarsi anche a lungo termine.

La collaborazione stretta tra cardiologi e oncologi può permettere di ottimizzare la terapia antineoplastica e quella cardiologica.



## TERAPIE CARDIOTOSSICHE

I farmaci impiegati in Oncologia possono avere differenti meccanismi e gradi di tossicità sull'apparato cardiovascolare [Tabella 2].

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



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

<sup>a</sup>esempi selezionati sulla frequenza d'utilizzo del farmaco.

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

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

**Tabella 2.** Elenco degli effetti cardiotossici dei principali farmaci antineoplastici.

### Inibitori delle Aromatasi

Il rischio cardiovascolare può essere aumentato attraverso meccanismi diretti (tipici di alcuni trattamenti chemioterapici, agenti biologici e radioterapia) e indiretti, come avviene per le terapie ormonali.

Agenti ormonali quali gli inibitori dell'aromatasi inibiscono la conversione degli androgeni in estradiolo, mediata dall'enzima aromatasi, soprattutto a livello del tessuto adiposo, determinando una profonda soppressione della produzione estrogenica e una conseguente riduzione della concentrazione plasmatica di estrogeni.

Gli inibitori dell'aromatasi sono indicati nel trattamento del carcinoma mammario con recettori estrogenici e/o progestinici positivi in postmenopausa, a scopo adiuvante, neoadiuvante e per la malattia metastatica. Recentemente l'impiego degli inibitori dell'aromatasi è stato esteso anche alle pazienti in premenopausa, ad alto rischio di recidiva, in associazione a LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) - analoghi.

### Meccanismi fisiopatologici della cardiotossicità

Gli estrogeni, oltre a regolare l'attività riproduttiva femminile, presentano un ampio spettro di azioni biologiche anche in altri tessuti e organi: in particolare sul tessuto osseo, sul sistema immunitario, sul sistema nervoso centrale e sul sistema cardiovascolare.

Gli effetti protettivi degli estrogeni sul sistema cardiovascolare sono attribuiti sia al loro ruolo sulla concentrazione dei lipidi sierici, che alla loro azione diretta a livello dei vasi sanguigni, poiché aumentano la vasodilatazione, inibiscono la risposta al danno e lo sviluppo di aterosclerosi.

La riduzione della sintesi degli estrogeni indotta dagli inibitori dell'aromatasi potrebbe aumentare il rischio di malattie cardiovascolari.

Negli studi clinici condotti in fase adiuvante in pazienti in postmenopausa è stato evidenziato un incremento statisticamente non significativo degli eventi cardiovascolari nelle pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi rispetto a coloro che ricevevano il tamoxifene, probabilmente dovuto sia alla riduzione dell'estradiolo circolante che all'alterazione del metabolismo lipidico.

Più recentemente gli studi di endocrinoterapia *extended*, che hanno visto il confronto tra gli inibitori dell'aromatasi e il placebo, non hanno però riportato differenze statisticamente significative riguardo il profilo lipidico né riguardo la mortalità e morbilità cardiovascolare a lungo termine.

Inoltre, i risultati della recente metanalisi suggeriscono che gli eventi cardiovascolari associati all'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi nell'ambito di studi clinici randomizzati possono essere imputati ad un effetto cardioprotettivo del tamoxifene.

Il tamoxifene sembra esercitare l'effetto cardioprotettivo attraverso una riduzione dei livelli sierici di LDL parallelamente ad un incremento dei livelli di apolipoproteina A.

Gli obiettivi da perseguire nelle pazienti in terapia con inibitori dell'aromatasi sono illustrati nella tabella sottostante.

| Fattore di rischio | Scarso                              | Intermedio   | Ideale  |
|--------------------|-------------------------------------|--|---|
| Fumo               | Fumatore                            | Ex fumatore ( $\leq$ 12 mesi)  | Non fumatore o aver smesso da oltre 1 anno  |
| Obesità            | $\geq 30$                           | BMI 25-29.9  | BMI $< 25$ kg/m <sup>2</sup>  |
| Inattività fisica  | Nessuna attività fisica             | Attività fisica moderata 1-149 minuti, o attività fisica intensa 1-74 minuti a settimana | Attività fisica moderata $\geq 150$ minuti o attività fisica intensa $\geq 75$ minuti a settimana |
| Dieta*             | Punteggio 0-1                       | Punteggio 2-3  | Punteggio 4-5   |
| Iperensione        | PA $\geq 140/\geq 90$ mmHg          | PA 120-139/80-89 o adeguatamente trattata  | PA $< 120/80$ mmHg  |
| Diabete mellito    | Glicemia a digiuno $\geq 126$ mg/dl | Glicemia a digiuno 100-125 mg/dl o adeguatamente trattata                                | Glicemia a digiuno $< 100$ mg/dl  |
| Iperlipidemia      | Colesterolo totale $\geq 240$ mg/dl | Colesterolo totale 200-239 mg/dl   | Colesterolo totale $< 200$ mg/dl  |
| Alcool             | Consumo eccessivo                   |  | Consumo moderato (1 unità alcolica al dì)   |

\* Il punteggio è calcolato assegnando 1 punto ad ognuno dei seguenti elementi della dieta: 1) 4.5 porzioni al giorno di frutta e verdura; 2)  $\geq 2$  porzioni a settimana di pesce; 3)  $\geq 3$  porzioni al giorno di cereali integrali; 4) non più di 1 l di bevande zuccherate a settimana; 5) 1.500 mg al dì di sodio.

Tabella 3. Fattori di rischio per malattia CV e per tumori e obiettivi da perseguire (American Health Association) (modif. da Sanchez E. J Am Heart Assoc. 2018;7(11). e009324.)

Il percorso interdisciplinare Cardiologia - Breast Unit - Oncologia dell'ospedale Santo Spirito ha individuato nell' Ambulatorio Donna il luogo deputato al coordinamento di tutte le figure professionali coinvolte nel perseguire gli obiettivi indicati nella Tabella 3, nelle pazienti affette da carcinoma mammario in trattamento ormonale [Figura 1].



Figura 1. Percorso interdisciplinare “Ambulatorio Donna”



## 2. MODALITÀ OPERATIVE

### Antracicline

Le antracicline sono tra i più potenti farmaci antineoplastici mai sviluppati ma il loro utilizzo continua ad essere limitato dagli effetti cardiotossici che possono causare disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco.

#### Meccanismi fisiopatologici di cardiotossicità

Il meccanismo della tossicità cardiaca non è ancora completamente chiarito ma è certamente mediato da:

- A) legame delle antracicline stesse con la topoisomerasi IIb presente nei cardiomiociti post- mitotici (e quindi diversa dalla forma IIa delle cellule tumorali e che rappresenta il bersaglio sul quale esercitano l'azione antineoplastica);
- B) interferenze con il metabolismo del ferro e aumento dello stress ossidativo.

Anche se il danno è scolasticamente descritto come irreversibile, non è raro osservare miglioramenti, solitamente parziali, della funzione ventricolare sinistra, a seguito dei trattamenti cardiologici, specie se instaurati precocemente rispetto all'insorgenza del danno.

La probabilità di causare disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco nonché la gravità del danno stesso dipendono da tre fattori:

1. **La dose del farmaco.** Non esistono dosi soglia: il danno cellulare è presente sin dalla prima somministrazione. È tuttavia difficile che a basse dosi le antracicline causino disfunzione ventricolare, per lo meno nel breve o medio termine, a meno che non esistano problemi cardiologici concomitanti. Inoltre c'è sempre la possibilità che si manifesti una tossicità a distanza di molti anni o decenni. È noto che la dose vada intesa in modo cumulativo e ai fini della valutazione del rischio cardiologico vanno sommate le dosi somministrate in epoche differenti, anche se distanti l'una dall'altra.

Il monitoraggio seriato della funzione ventricolare sinistra (LVEF) in corso di trattamento con antracicline dimostra una probabilità di riduzione significativa della LVEF (tra il 10% e il 15% o  $<50\%$ )  $\geq 7\%$  con una dose cumulativa di 200 mg/mq,  $\geq 16\%$  a 400 mg/mq,  $\geq 20\%$  a 500 mg/mq.

2. **Le condizioni funzionali e strutturali del cuore al momento del trattamento.** La maggiore suscettibilità alla cardiotossicità da antracicline si ha quando è già presente una disfunzione del ventricolo sinistro, dove tanto minore è la LVEF tanto maggiore è il rischio. I pazienti ipertesi, specie se con cardiopatia ipertensiva e anche in assenza di LVEF ridotta sono a rischio aumentato. Infatti, tra i 4 principali fattori di rischio CV (fumo, diabete, dislipidemia e ipertensione) l'ipertensione è quello che interagisce più sfavorevolmente con le antracicline. Vizi valvolari mitralici o aortici di grado moderato o severo aumentano la propensione al danno da antracicline. Anche se si tratta di un aspetto non molto studiato, la presenza di cuore polmonare cronico aumenta in maniera rilevante la suscettibilità al danno da antracicline. Altre condizioni che aumentano il rischio della cardiotossicità sono l'età avanzata, la malattia coronarica.

3. **Il tempo trascorso tra il trattamento e il momento della valutazione.** È possibile che il danno si manifesti a distanza di anni dal trattamento. Questo avviene a seguito del progressivo venir meno delle capacità del cuore di riparare un danno latente e soprattutto dal numero e dalla intensità di condizioni stressanti che abbiano agito sul cuore. Il termine stress va inteso in senso piuttosto ampio e comprende i fattori di rischio cardiovascolare, l'insorgenza di malattie cardiache, come pure l'avvio di nuovi trattamenti oncologici.

## 2.1 Valutazione basale in tutti i pazienti che devono iniziare un trattamento con antracicline:

- raccolta della storia clinica cardiologica;
- valutazione e correzione dei fattori di rischio cardiovascolare;
- ECG;
- ecocardiogramma con valutazione della LVEF ed eventualmente il *Global Longitudinal Strain* (GLS)\*nelle pazienti ad alto rischio
- una visita cardiologica/cardioncologica dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti ad alto rischio cardiovascolare (Tabella I);
- informazione ed educazione del paziente circa il rischio cardiologico e sull'importanza di adottare tutte le misure utili per contenerlo.

\*La riduzione del GLS potrebbe essere predittiva di cardi tossicità subclinica correlata alle antracicline . La riduzione significativa di GLS potrebbe consentire di iniziare una terapia cardioprotettiva prima del riscontro di una riduzione della LVEF, che avviene mediamente nel 6-8% dei pazienti trattati con antracicline [Figura 2].

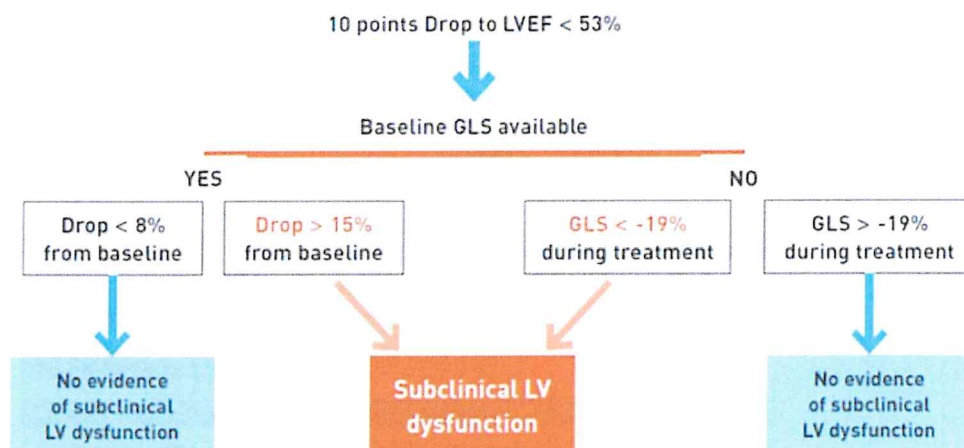


Figura 2. Identificazione della disfunzione ventricolare sinistra subclinica (modif. da Plana JC, et al. Imaging 2014; 15(10): 1063-93).

Le tempistiche raccomandate o suggerite per l'esecuzione dell'esame durante e dopo il trattamento con le antracicline tengono conto del livello di rischio cardiovascolare dei pazienti e sono riportate nella Figura 3.

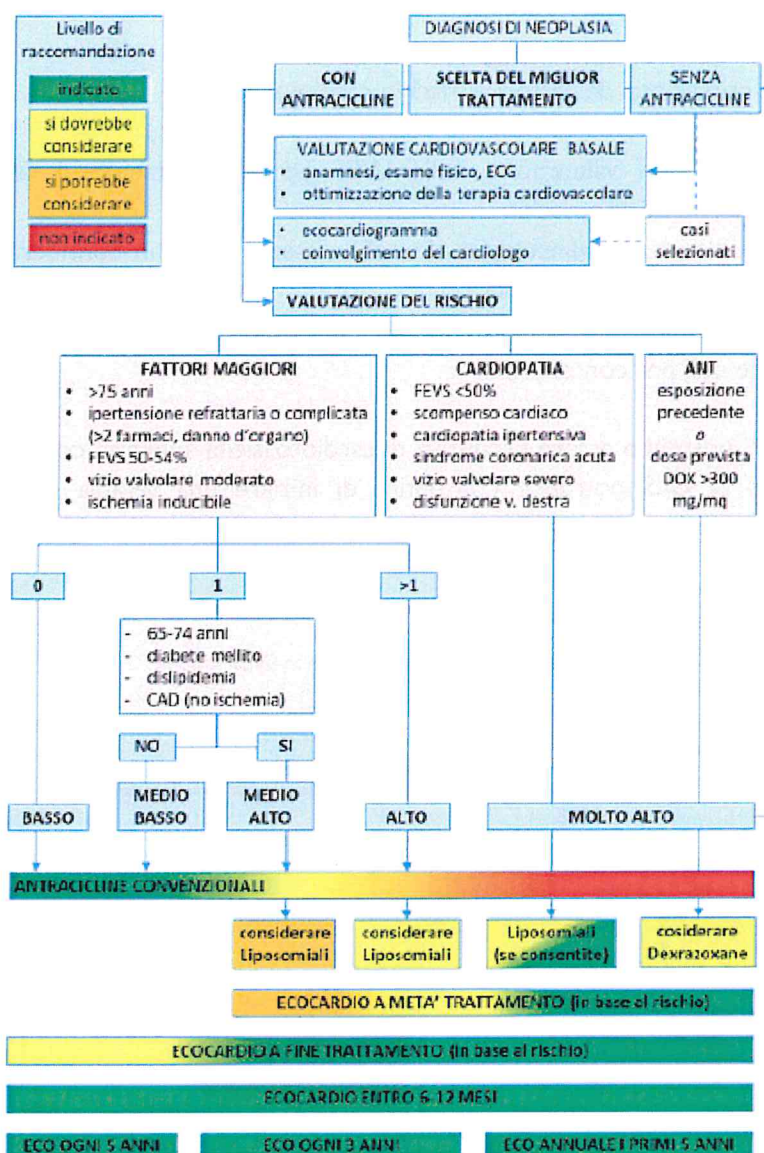


Figura 3. Algoritmo proposto per il monitoraggio della funzionalità cardiaca durante e dopo il trattamento con antracicline in relazione al livello di rischio cardiovascolare dei pazienti (modif. da AIOM, Cardioncologia 2019).



## AntiHER2

La classe di farmaci anti-HER2 è costituita da anticorpi monoclonali (trastuzumab e pertuzumab), anticorpi monoclonali coniugati ad agente chemioterapico (trastuzumab-emtansine) ed inibitori tirosinochinasici (lapatinib, neratinib) (Tabella 4).

| <b>Farmaco</b>                | <b>Indicazioni approvate in Italia</b>  |
|-------------------------------|---|
| TRASTUZUMAB                   | <p>Terapia neoadiuvante e adiuvante del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio iniziale;</p> <p>Terapia del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio metastatico;</p> <p>Terapia del carcinoma gastrico HER2-positivo in stadio metastatico.</p>  |
| PERTUZUMAB                    | <p>Terapia del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio metastatico in associazione a trastuzumab e taxano;</p> <p>Terapia neoadiuvante del carcinoma mammario HER2-positivo, localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale</p> <p>ad alto rischio di recidiva, in associazione con trastuzumab e chemioterapia (indicazione attualmente NON rimborsata).</p> |
| TRASTUZUMAB-EMTANSINE (T-DMI) | <p>Terapia del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio metastatico, dopo precedente trattamento con trastuzumab e taxano;</p> <p>Terapia adiuvante del carcinoma mammario HER2-positivo iniziale con malattia invasiva residua dopo neoadiuvante a base di taxani e terapia mirata anti-HER2.</p>  |
| LAPATINIB                     | Terapia del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio metastatico in associazione a capecitabina o letrozolo, dopo precedente trattamento con trastuzumab.   |
| NERATINIB                     | Terapia adiuvante estesa del carcinoma mammario in fase iniziale HER2-positivo una volta completato il trattamento adiuvante con trastuzumab da meno di 1 anno.   |

Tabella 4. Farmaci anti-Her2 e relative indicazioni.

La tossicità cardiovascolare da farmaci anti-HER2 consiste principalmente nella disfunzione ventricolare sinistra. Trastuzumab può causare cardiotossicità di qualsiasi grado nel 3-7% dei pazienti quando somministrato come agente singolo e nel 13% dei pazienti quando somministrato in combinazione a taxano; l'incidenza di cardiotossicità aumenta fino al 27% quando trastuzumab è somministrato in concomitanza a regimi chemioterapici contenenti antracicline, per cui questa associazione è generalmente usata con cautela nella pratica clinica. La cardiotossicità da trastuzumab può essere severa in circa il 3% dei pazienti trattati ed è più frequente per le pazienti pretrattate con antracicline. Si tratta comunque di una tossicità reversibile in circa l'80% dei casi.

Considerata l'incidenza di cardiotossicità da trastuzumab, per i pazienti trattati con tale farmaco sono indicati una valutazione basale ed un monitoraggio periodico della LVEF.

La cardiotossicità di pertuzumab, trastuzumab-emtansine e lapatinib è più rara di quella osservata con trastuzumab. Tuttavia, dal momento che pertuzumab è indicato in associazione a trastuzumab e taxano, e trastuzumab-emtansine e lapatinib sono entrambi indicati in pazienti che sono già state trattate con trastuzumab, anche questi farmaci richiedono un monitoraggio della LVEF.

Per il momento, non è stata riportata una significativa cardiotossicità di neratinib e la scheda tecnica del farmaco non raccomanda uno specifico protocollo di monitoraggio.

## **2.2 Valutazione basale in tutti i pazienti che devono iniziare un trattamento con farmaci anti-HER2:**

- raccolta della storia clinica cardiologica;
- valutazione e correzione dei fattori di rischio cardiovascolare;
- ECG;
- ecocardiogramma con valutazione della LVEF (eventuale GLS in pazienti ad alto rischio);
- una visita cardiologica/cardioncologica dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti ad alto rischio cardiovascolare (Tabella 1).

In caso di LVEF basale 40-49%, prima dell'inizio del trattamento con farmaci anti-HER2, è opportuno effettuare un consulto tra cardiologo e oncologo e iniziare o ottimizzare la terapia cardiologica con beta-bloccante e/o ACE-inibitore/sartano. La scelta di iniziare il trattamento con farmaci anti-HER2 in pazienti con LVEF basale 40-49% deve essere valutata in base al rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente.

### **A. Monitoraggio e gestione della cardiotossicità da farmaci anti-HER2 con LVEF basale $\geq 50\%$**

#### *Monitoraggio in corso di trattamento:*

L'ecocardiogramma con valutazione della LVEF e possibilmente del GLS dovrebbe essere effettuato ogni 3 mesi per i pazienti in trattamento adiuvante fino al termine del trattamento, ogni 3-6 mesi per i pazienti in trattamento per malattia metastatica.

- Se LVEF permane  $\geq 50\%$ , proseguire il trattamento;
- In caso di riduzione del GLS  $> 15\%$ , considerare l'inizio della cardioprotezione (con beta-bloccante e/o ACE-inibitore/sartano) e proseguire il trattamento antiHER2;
- In caso di LVEF 40-49%:
  - richiedere consulto cardiologico;
  - iniziare o ottimizzare la cardioprotezione (con beta-bloccante e/o ACE-inibitore/sartano);
  - se riduzione LVEF  $\leq 15\%$  rispetto al basale, continuare il trattamento ed aumentare frequenza del monitoraggio (ogni 4-6 settimane fino a incremento LVEF  $\geq 50\%$ );
  - se riduzione LVEF  $> 15\%$  rispetto al basale, sospendere temporaneamente trastuzumab e rivalutare LVEF dopo 4 settimane di terapia cardioprotettiva: se LVEF migliora ( $\geq 50\%$ , o  $< 10\%$  rispetto al basale) ripristinare trattamento anti-HER2 (in caso di lapatinib a posologia ridotta), altrimenti incrementare la terapia cardioprotettiva e rivalutare dopo altre 4 settimane; se LVEF non migliora entro 2 mesi, considerare la sospensione definitiva del trattamento anti-HER2;
- In caso di LVEF  $< 40\%$ :
  - richiedere consulto cardiologico;

- iniziare o ottimizzare cardioprotezione (con beta bloccante e/o ACE-inibitore/ sartano) sospendere temporaneamente trastuzumab e rivalutare LVEF dopo 4 settimane: se LVEF migliora ( $\geq 50\%$ , o  $< 10\%$  rispetto al basale) ripristinare trattamento anti-HER2 (in caso di lapatinib a posologia ridotta), altrimenti incrementare la terapia cardioprotettiva e rivalutare dopo altre 4 settimane; se LVEF non migliora entro 2 mesi, considerare la sospensione definitiva del trattamento anti-HER2.
- In caso di secondo episodio di riduzione LVEF  $< 50\%$  o di scompenso cardiaco sintomatico:
  - considerare sospensione definitiva del trattamento anti-HER2.

*Monitoraggio dopo il termine del trattamento:*

- Nei pazienti con malattia metastatica che non hanno sviluppato una riduzione di LVEF non è necessario proseguire il monitoraggio ecocardiografico;
- Nei pazienti che hanno ricevuto come terapia adiuvante/neoadiuvante solo trastuzumab e non hanno sviluppato riduzione di LVEF, si può considerare l'esecuzione di ecocardiogramma ad 1 anno dal termine del trattamento. Nei pazienti che hanno ricevuto in terapia adiuvante/neoadiuvante anche antracicline, si può considerare l'esecuzione di ecocardiogramma ad 1 anno, a 2 anni e a 5 anni dal termine del trattamento, e poi se clinicamente indicato;
- Nei pazienti che hanno sviluppato riduzione di LVEF in corso di trattamento, dovrebbe essere proseguita la terapia per lo scompenso e il monitoraggio clinico ed ecocardiografico in base all'evoluzione clinica ed in accordo con il cardiologo.

**B. Monitoraggio e gestione cardiotossicità da farmaci anti-HER2 con LVEF basale 40-49%**

*Monitoraggio in corso di trattamento:*

- L'ecocardiogramma con valutazione della LVEF dovrebbe essere effettuato dopo 6 settimane, 12 settimane e poi ogni tre mesi;
- In caso di riduzione LVEF  $\geq 10\%$  rispetto al basale:
  - richiedere un consulto cardiologico
  - ottimizzare la terapia cardioprotettiva;
- ripetere valutazione LVEF dopo 2-4 settimane; se miglioramento di LVEF ( $> 35\%$  o riduzione  $< 10\%$  rispetto al basale) considerare ripristino del trattamento antiHER2, altrimenti considerare la sospensione definitiva del trattamento.

*Monitoraggio dopo il termine del trattamento:*

- prosecuzione terapia per lo scompenso e monitoraggio clinico ed ecocardiografico in accordo con il cardiologo.

Quanto sopra esposto è sintetizzato nella Figura 4.



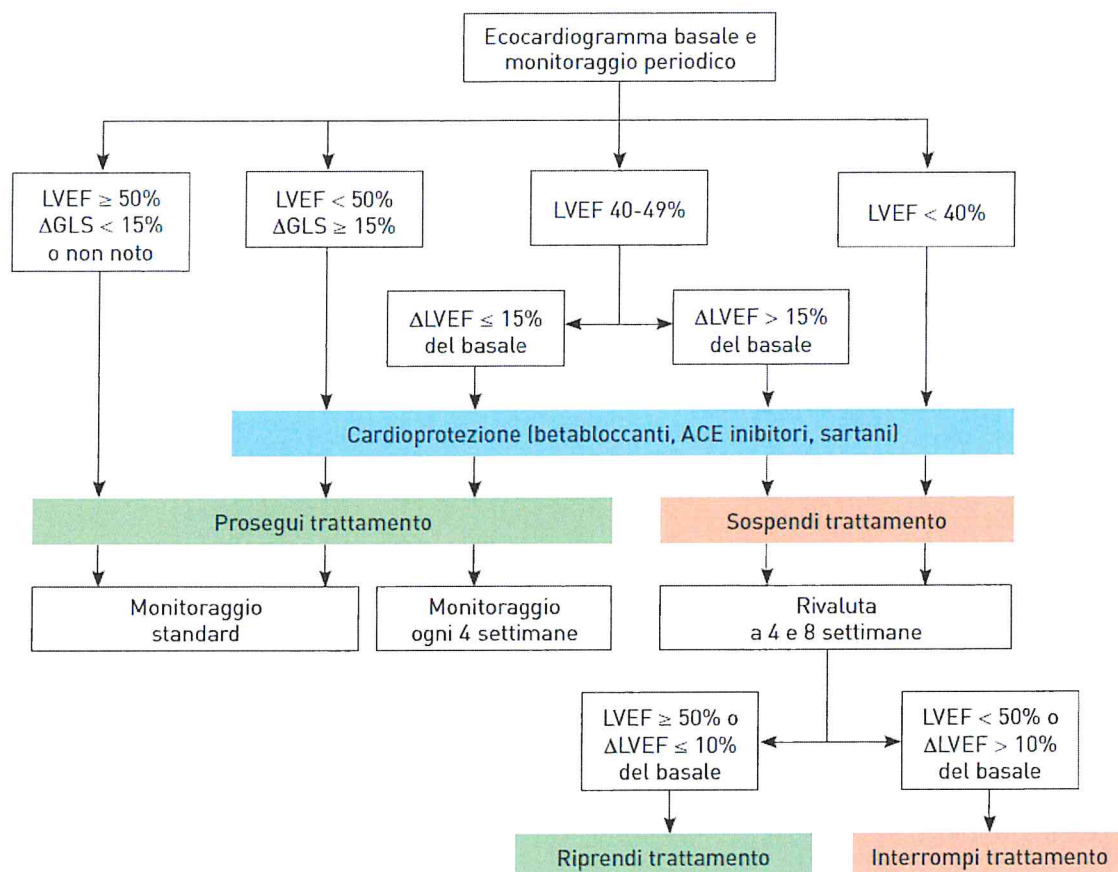


Figura 4. Algoritmo proposto per la gestione della tossicità da farmaci anti-Her2 (modif. da AIOM. Cardioncologia 2019)

## 2.3 RADIOTERAPIA

### 2.3.1 Fisiopatologia del danno da radioterapia

La radioterapia ha modificato significativamente i risultati relativi al controllo locale ed, in alcuni setting, anche alla sopravvivenza delle pazienti trattate per neoplasia mammaria. L'impiego delle radiazioni ionizzanti tuttavia può indurre alterazioni macro- e micro-vascolari che si manifestano come tossicità cardiaca correlata alla RT ("*Radiation-Related Heart Disease*" – RRHD). La comparsa degli effetti collaterali cardiologici è tendenzialmente tardiva. Essi sono generalmente provocati dal danno endoteliale, con stimolo alla fibrosi ed inspessimento dell'intima; clinicamente può provocare disturbi della conduzione, compromettere la struttura e la funzione delle valvole cardiache, determinare aterosclerosi accelerata, conseguente costrizione/dilatazione pericardica ed alterazioni del ritmo.

La disfunzione ventricolare sinistra e lo scompenso cardiaco sporadicamente possono manifestarsi in forma acuta, ma più frequentemente si sviluppano come conseguenza a lungo termine, a causa della fibrosi miocardica che esita in forme di cardiomiopatia con rilevante aspetto restrittivo. A livello vascolare si possono verificare, generalmente a lungo termine, fenomeni di vasocostrizione fino all'infarto del miocardio.

La causa di ciò risiede nella possibile irradiazione di parti dell'arteria coronarica discendente anteriore sinistra (*left-anterior descending artery* - LAD) che, per la sua ubicazione superficiale, è il vaso più frequentemente coinvolto nei trattamenti della parete toracica e/o della mammella sinistra. Infatti il danno principale insorge a questo livello e la malattia coronarica (*Coronary Artery Disease* - CAD) che ne deriva rappresenta un effetto collaterale tardivo, con latenza tra 5 e 10 anni. La CAD si presenta con quadri clinici di grado variabile, da forme indolenti a quadri clinici severi, legati principalmente a deficit di perfusione ventricolare, spesso del tutto asintomatici. Istologicamente, il principale meccanismo alla base della CAD sembra legato ad una aterosclerosi accelerata, con proliferazione intimale di miofibroblasti e formazione di placche intraluminari responsabili di stenosi e trombosi coronarica.

La cardiotossicità è comunque un evento a genesi multifattoriale, i cui determinanti sono correlati alle caratteristiche tecniche dei trattamenti ed alle condizioni biologiche del paziente.

L'entità del rischio è in funzione della dose di radiazioni erogata e dell'estensione dell'area cardiaca esposta, della tecnica utilizzata, dell'associazione con alcuni farmaci, oltre che all'età della paziente e alla preesistenza di altri fattori di rischio cardiovascolare.

La moderna radioterapia permette l'ottimizzazione del trattamento nelle pazienti affette da neoplasia mammaria. Le tecnologie disponibili rendono possibile la somministrazione di dosi biologicamente efficaci con l'impiego della radioterapia 3D conformazionale e/o del più sofisticato trattamento ad intensità modulata (IMRT), con eventuale controllo del respiro (indicata in particolare per le pazienti di età inferiore a 45 anni, soprattutto se su mammella sinistra); nel contempo la conoscenza di nuove indicazioni e protocolli condivisi ha permesso di eseguire la radioterapia quando realmente indicata e su volumi adeguati; inoltre la comprensione dei meccanismi di possibile "cooperazione" al danno da parte di alcuni farmaci (antracicline, taxani, ciclofosfamide, 5-fluorouracile, anticorpi monoclonali quali trastuzumab e pertuzumab, nonché la stessa terapia ormonale) ha reso più attenta la sequenza di integrazione tra la terapia sistemica e la radioterapia. L'introduzione delle innovazioni tecnologiche e le interazioni con i nuovi farmaci rendono quindi i dati storici difficili da traslare nella routine clinica quotidiana.

Ad oggi non esistono criteri assoluti che permettano di predire il rischio di RRHD sulla base di specifici modelli matematici di correlazione dose/volume e non sono disponibili linee guida condivise da tutta la comunità scientifica nel definire le dosi limite (*constraints*) più idonee.

Le indicazioni cliniche più recenti derivano dalla dimostrazione di una correlazione, tra la dose media al cuore ed il rischio di eventi coronarici maggiori, che aumenta del 7.4% per ogni incremento di 1 Gy della dose media, in assenza di soglie minime. Sulla base di tali dati, le più recenti raccomandazioni consigliano di mantenere la dose media al cuore inferiore a 5 Gy, il volume cardiaco che riceve 25 Gy (V25) inferiore al

5% e la dose alla regione coronarica al di sotto di 20 Gy. Tali limiti sono riferiti al frazionamento convenzionale, mentre non vi sono dati dosimetrici definitivi che possano essere utilizzati come riferimenti certi in caso di ipofrazionamento, ormai correntemente utilizzato nel trattamento del carcinoma mammario; si consiglia pertanto l'impiego di dosi soglia biologicamente equivalenti a quelle sopra riportate e note al radioterapista oncologo.

### **2.3.2 Valutazione basale e follow up nelle pazienti che devono iniziare un trattamento con radioterapia**

Il rischio di sviluppare fenomeni di RRHD è influenzato da alcune condizioni pre-esistenti (età, familiarità, fumo, stile di vita, sovrappeso) o concomitanti (preesistente patologia cardiaca, ipertensione, diabete) oltre che dalla terapia sistemica associata al trattamento radiante. È quindi opportuna una adeguata valutazione basale nelle pazienti da sottoporre a radioterapia sulla mammella/parete toracica/distretti linfonodali a sinistra. Il documento di Expert Consensus della European Association of Cardiovascular Imaging indica l'Ecocardiogramma, basale e nel follow-up, come esame cardine della valutazione della funzione cardiaca nei pazienti trattati con radioterapia sul distretto toracico.

Per questo motivo la valutazione basale deve prevedere l'esecuzione di un ecocardiogramma, di esami ematochimici specifici ed un'attenta anamnesi.

Una precoce rilevazione del danno cardiaco appare cruciale al fine di beneficiare delle eventuali misure terapeutiche. L'ecocardiografia con l'associazione del doppler costituiscono il metodo standard per la valutazione della funzione cardiaca.

Anche il dosaggio della Troponina I, un biomarker di danno miocardico altamente specifico e sensibile, può orientare verso l'ipotesi di un danno radio-chemio-indotto, anche se i dati riguardanti il suo valore clinico sono ancora limitati.

Misura indiretta delle modificazioni funzionali da radioterapia può essere considerato l'*enhancement* dopo somministrazione di mezzo di contrasto in risonanza magnetica, che sembrerebbe essere un indice affidabile per la presenza di tessuto cicatriziale a distanza di tempo dal trattamento.

Le raccomandazioni nel follow-up prevedono uno stretto controllo dei fattori di rischio cardiovascolare con cadenza almeno annuale: in particolare il controllo degli esami ematochimici (glicemia, colesterolemia, trigliceridi) e la programmazione di un ecocardiogramma dopo 6 e 12 mesi dal termine della radioterapia e poi con cadenza annuale. Appare utile altresì la programmazione, oltre che dell'ecocardiogramma, di un test da sforzo dopo 5 anni dal termine del trattamento; le successive cadenze andranno stabilite in rapporto ai reperti riscontrati, al pregresso trattamento ed alla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare. Il follow up cardiologico dovrebbe estendersi oltre i 10 anni dal termine del trattamento, in quanto la mortalità per eventi cardiovascolari indotti da radioterapia si rileva dalla seconda decade dal termine di esso.

In caso di sintomatologia o riscontro di anomalie subcliniche, su parere del cardiologo, possono essere effettuati approfondimenti specifici di livello superiore.

In caso di evidenza di alterazione della funzionalità cardiologica o di difetti di perfusione, l'approccio terapeutico dovrà essere personalizzato dal cardiologo sulla base dello specifico quadro clinico.



### 2.3.3 Trattamento delle pazienti con dispositivi impiantabili

I PACEMAKER (PM) e i DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI (ICD) sono dispositivi elettronici intrinsecamente sensibili ad alcune moderne metodiche di diagnostica (TAC, RMN, PET...) e di terapia (Radioterapia) a causa dei campi magnetici generati dalle energie emesse.

I potenziali danneggiamenti, immediati e tardivi, di tali dispositivi ed il conseguente malfunzionamento che ne potrebbe derivare può quindi ripercuotersi sulla salute e la vita dei pazienti stessi. Pertanto per le pazienti affette da neoplasia della mammella portatrici di tali dispositivi deve essere stimato il rischio da meccanismi di “interferenza” ed organizzata una specifica procedura per il trattamento radiante. Prima dell’inizio della terapia il radioterapista invia la paziente in Cardiologia con tutta la documentazione relativa al dispositivo, al fine di ottenere il N.O. e le indicazioni sulle modalità di controllo dello stesso. Se si tratta di un pacemaker è sufficiente il controllo del corretto funzionamento prima di iniziare e, su specifica valutazione cardiologica, prima e dopo ogni seduta dell’intero ciclo di terapia. In presenza di un defibrillatore invece è necessario l’impiego di un magnete, in grado di sospendere temporaneamente la programmazione anti-tachicardica, unitamente alla presenza del defibrillatore all’interno del bunker dell’acceleratore lineare. È richiesta altresì la presenza dell’anestesista e/o del cardiologo, oltre a quella del radioterapista oncologo e del personale di supporto (tecnici, infermieri, ausiliari).

### 3. PERCORSO PAZIENTI CON K MAMMARIO TRA BREAST UNIT-ONCOLOGIA E CARDIOLOGIA PER LA PREVENZIONE /CURA DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Il percorso interdisciplinare Cardiologia - Breast Unit - Oncologia dell’ospedale Santo Spirito è strutturato in modo tale che le donne con carcinoma della mammella, a rischio cardiovascolare alto e molto alto secondo quanto definito dalle carte del rischio, siano valutate in modo completo prima dell’inizio di una terapia potenzialmente cardiotossica presso “l’Ambulatorio Donna” dove saranno prescritti gli accertamenti e le terapie cardiologiche necessarie e sarà organizzato il follow- up.

Il percorso è multidisciplinare e coinvolge varie figure professionali e varie strutture: cardiologi, ambulatorio infermieristico, corso antifumo, riabilitazione, oncologo, chirurgo e altri specialisti della breast unit, nutrizionista, diabetologo, endocrinologo, psicologo, psichiatra, ecc.

Per quanto riguarda le pazienti che sviluppano disfunzione ventricolare sinistra o scompenso cardiaco la gestione diventerà di pertinenza dell’ambulatorio scompenso [Figura 5].

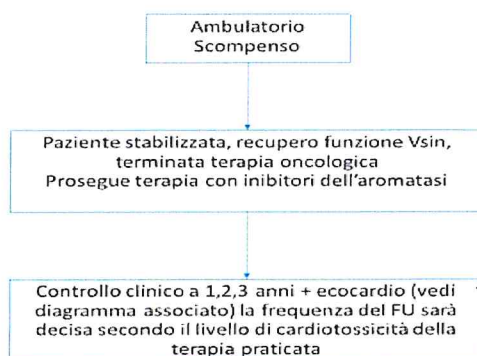


Figura 5. Ambulatorio dello Scompenso

|   |              |                      |               |
|---|--------------|----------------------|---------------|
| Percorso interdisciplinare per la prevenzione dello scompenso cardiaco in pazienti affette da carcinoma mammario in trattamento con chemioterapia, ormonoterapia, farmaci antiHER2 e radioterapia | 0 ADO PRO 20 | Rev.0 del 04/10/2021 | Pag. 17 di 22 |
|---|--------------|----------------------|---------------|

In questa sede la terapia cardiologica sarà titolata e ottimizzata, valutata per eventuale indicazione a coronarografia e/o impianto di device.

La paziente viene sottoposta ad una valutazione multidisciplinare tra cardiologi oncologi per la scelta della migliore terapia oncologica del prosieguo terapeutico. Le pazienti stabilizzate, una volta recuperata la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e ottimizzata la terapia cardiologica, proseguono il trattamento oncologico.

La frequenza del follow-up sarà decisa secondo il livello di cardiotossicità della terapia praticata.

A seconda dell'evoluzione clinica la gestione del follow-up della paziente sarà prevalentemente dello specialista di riferimento in quel particolare momento storico del decorso della malattia di base, ma le decisioni terapeutiche saranno prese collegialmente da tutte le figure sanitarie coinvolte.

In tutte le fasi del percorso l'ambulatorio infermieristico sarà coinvolto per counseling, verifica dell'aderenza alla terapia, rilievo dei principali parametri vitali, controlli intermedi durante la titolazione della terapia cardiologica, controllo degli esami ematici, inserimento dei nominativi di tutte le pazienti in un registro.

Il **follow-up** potrà essere proseguito nell'ambito della cardiologia territoriale per quanto riguarda le pazienti stabili ed essere integrato da un follow up telefonico da parte dell'ambulatorio infermieristico.

L'Ambulatorio Scompenso dell'Ospedale Santo Spirito è collegato in rete con i cardiologi del territorio che operano nei poliambulatori dei distretti 1, 2, 3. Le pazienti ormai stabilizzate dal punto di vista cardiologico saranno affidate per la prosecuzione del follow-up al "cardiologo territoriale di prossimità". La presa in carico della paziente con relativo appuntamento, allo stato attuale avviene via FAX e per mezzo di telefonate. Qualora nel periodo in cui la gestione è a cura del cardiologo territoriale vi fosse un peggioramento delle condizioni cardiologiche o la necessità di un approfondimento diagnostico – terapeutico da effettuarsi in ospedale, il cardiologo dell'Ambulatorio Scompenso s'impegna a rivalutare la paziente su richiesta del cardiologo territoriale. Non esiste alcuna gerarchia tra il personale sanitario ospedaliero e territoriale: sarà l'andamento clinico della patologia che guiderà la scelta dell'interlocutore più opportuno in quella determinata fase storica della cardiopatia. Concetto importante è "deospedalizzare" e affidare al territorio le pazienti che non necessitino più di controlli e trattamenti intensivi.

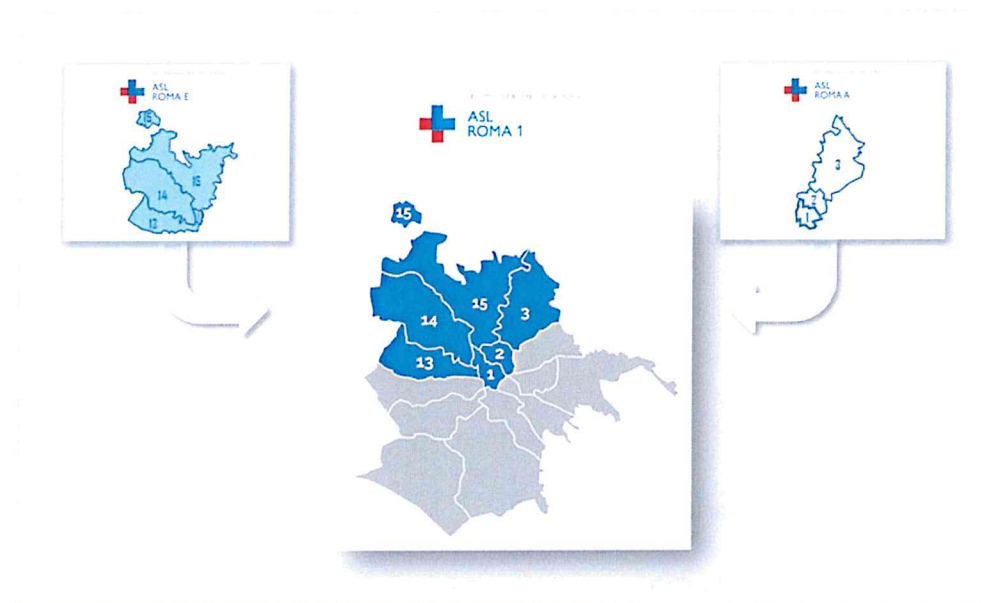
Una analoga organizzazione di Cardio-Oncologia dedicata ai pazienti dei diversi servizi di Oncologia Medica e Radioterapia è operativo presso l'Ospedale San Filippo Neri, nell'ambito della UOC di Cardiologia Clinica.

Nella figura 8 è descritta la "geografia cardiologica" dei Distretti 1,2, 3 della ASL Roma I.

Figura 8

# ELENCO DELLE STRUTTURE DI RIFERIMENTO TERRITORIALE DELLA ASL ROMA I.

## ASL ROMA I



Cardiologia  
territoriale

|             | Poliambulatori                                |
|-------------|---|
| Distretto 1 | Luzzatti                                      |
|             | Nuovo Regina Margherita ( Casa della Salute ) |
|             | Tenente Eula                                  |
|             | Trionfale (Casa Salute - Oftalmico)           |
| Distretto 2 | Lungotevere Vittoria                          |
|             | Canova  |
|             | S. Anna                                       |
| Distretto 3 | Tagliamento                                   |
|             | Nomentano                                     |
|             | Lampedusa                                     |
|             | Rovani  |
|             | Dina Galli                                    |



## RECAPITI E ORARI DEGLI AMBULATORI CARDIOLOGICI OSPEDALIERI:

### AMBULATORIO CARDIOLOGICO DONNA

Dott.ssa Patrizia Romano

Giornate ambulatorio: venerdì ore 9.00 – 12.30

Recapito telefonico 0668352264

Mail: [patrizia.romano@aslroma1.it](mailto:patrizia.romano@aslroma1.it)

### AMBULATORIO INFERMIERISTICO DONNA

I.P. Giulia Buongiorno

Giornate ambulatorio: venerdì ore 9.00 – 12.30

Recapito telefonico 0668352264

Fax 0668354880

### AMBULATORIO SCOMPENSO

Dott.ssa Angela Beatrice Scardovi

Giornate ambulatorio: lun. merc. giov. ven. orario 08.30 – 12.30

### AMBULATORIO INFERMIERISTICO SCOMPENSO

I.P. Tiziana Di Giacomo

Giornate ambulatorio: martedì 14.00 – 16.00

Recapito telefonico 0668352153/7

Fax 06 8354880

Mail: [angela.scardovi@aslroma1.it](mailto:angela.scardovi@aslroma1.it)

|   |              |                      |               |
|---|--------------|----------------------|---------------|
| Percorso interdisciplinare per la prevenzione dello scompenso cardiaco in pazienti affette da carcinoma mammario in trattamento con chemioterapia, ormonoterapia, farmaci antiHER2 e radioterapia | 0 ADO PRO 20 | Rev.0 del 04/10/2021 | Pag. 20 di 22 |
|---|--------------|----------------------|---------------|



## 4. BIBLIOGRAFIA

- 1) Cardioncologia raccomandazioni pratiche 2019 a cura di AIOM, AICO, ARCA, ICOS, SIAARTI, SIBioC, SIE
- 2) Tarantini G. et al. Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM: Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico. *G Ital Cardiol.* 2017;18(1):14-66
- 3) Khosrow-Khavar F. et al. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women With breast Cancer. A Population-Based Cohort Study. *Circulation.* 2020; 141:549–559.
- 4) Foglietta J. et al Cardiotoxicity of Aromatase Inhibitors in Breast Cancer Patients. *Clinical Breast Cancer*, Vol. 17, No. 1, 11-7
- 5) Jones L.W. et al Early Breast Cancer Therapy and Cardiovascular Injury. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1435–41
- 6) Curigliano G. et al Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations.. *Annals of Oncology* 2020
- 7) Ponikowski P. et al 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal Advance Access published May 20, 2016*
- 8) Russo G. et al Role of hypertension in new onset congestive heart failure in patients receiving trastuzumab therapy for breast cancer. *J Cardiovasc Med* 2014, 15:141–146
- 9) Buch K. et al Effect of chemotherapy and aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer on glucose and insulin metabolism—A systematic review.. *Cancer Medicine* 2018
- 10) Mehta L.S et al et al. AHA SCIENTIFIC STATEMENT. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137: e30–e66.
- 11) Coleman M.P. Cancer survival: global surveillance will stimulate health policy and improve equity. *Lancet* 2014, vol 383 pp 564-73.
- 12) Amir E. et al Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1299-1309
- 13) Hozumi Y. et al The effect of exemestane, anastrozole, and tamoxifen on lipid profiles in Japanese postmenopausal early breast cancer patients: final results of National Surgical Adjuvant Study BC 04, the TEAM Japan sub-study. *Ann Oncol.* 2011; 22:1777-1782.
- 14) Gnant M., et al Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:631-641;
- 15) Francis P.A., et al Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:436-446;
- 16) Pagni O., et al Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371:107-118.
- 17) Braithwaite R.S. et al Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003;18: 937-947.
- 18) Khosrow-Khavar F. et al Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2017 Mar 1;28(3):487-496.

- 19) Mornos C. , Petrescu L. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. Can J Physiol Pharmacol. 2013;91:601-607.
- 20) Armenian S.H. 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 Mar 10;35(8):893-911.
- 21) Curigliano G. , et al Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020;31(2):171-190.
- 22) Best Clinical Practice nella Radioterapia dei Tumori della Mammella, 2019
- 23) Ciabattini A. , Fozza A. , Daidone A., Falivene S. , Gregucci, Morra A. , Smaniotto D., Barbara R., AIRO 2019
- 24) Lancellotti P. 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. J Am Soc Echocardiogr 2013;26(9): 1013-1032.