



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

Dipartimento di Malattie dell'apparato Cardiovascolare

“La gestione Cardio-Oncologica nei pazienti anziani”

Relatore

Chiar.mo Prof. Italo Porto

Correlatore

Dott. Paolo Spallarossa

Candidata

Giulia De Bonis

anno accademico 2021/2022

Indice

1	Abstract	3
1.1	Background	3
1.2	Metodi	3
1.3	Risultati	3
1.4	Conclusioni	4
1.5	Parole chiave	4
2	Introduzione	5
2.1	La Cardio-Oncologia	5
2.2	Terapie oncologiche e cardio-tossicità	6
2.2.1	Disfunzione e insufficienza cardiaca	6
2.2.2	Ipertensione	8
2.2.3	Trombosi ed ischemia	8
2.2.4	Aritmie ed alterazioni del QT	9
2.2.5	Tossicità da radioterapia	9
2.3	Linee guida per la gestione della cardio-tossicità	12
2.3.1	Rilevazione	14
2.3.2	Biomarcatori	15
2.3.3	Prevenzione	16
2.4	La cardio-oncologia nei grandi anziani	18
2.5	L'utilizzo di Trastuzumab e Antracicline	21
2.5.1	Trastuzumab	21
2.5.2	Antracicline	21
3	Obiettivo	23
4	Metodi	24
4.1	Inclusione dei pazienti e raccolta dati	24
4.2	Valutazioni clinico-strumentali	25
5	Risultati	26

6	Discussione	31
7	Conclusioni	34
8	Legenda	35
9	Bibliografia	36

1. Abstract

1.1. Background

La popolazione anziana rappresenta una percentuale importante della popolazione attuale mondiale, ed è destinata ad aumentare sempre di più grazie all'aumento della sopravvivenza dovuto a migliori tecniche diagnostiche e trattamenti più efficaci.

In particolare, negli ultimi anni lo sviluppo in ambito oncologico ha permesso di aumentare la sopravvivenza media, e si è passati da un approccio conservativo/palliativo nei confronti del paziente oncologico anziano, ad uno invece più interventistico, che però non può prescindere da un'accurata valutazione della fragilità dei pazienti e della presenza di fattori di rischio o malattie cardiovascolari; mancano linee guida sulla gestione di questa popolazione largamente rappresentata.

Lo scopo di questo studio è quello di caratterizzare da un punto di vista cardiologico la popolazione oncologica anziana, curata presso l'IRCCS San Martino-IST di Genova per diverse patologie neoplastiche.

Particolare attenzione viene rivolta sia all'attuazione di terapie oncologiche cardio-tossiche, sia alla presenza di malattie cardiologiche, ai fattori di rischio, agli interventi diagnostico-terapeutici gestiti dall'ambulatorio di cardio-oncologia e all'insorgenza di nuovi eventi CV.

1.2. Metodi

Sono state analizzate le cartelle cliniche presenti nell'archivio dell'ambulatorio di cardio-oncologia dell'IRCCS San Martino-IST di Genova riguardanti il biennio Gennaio 2018 - Dicembre 2019.

I pazienti selezionati per questo studio sono coloro che al momento della prima visita avevano età maggiore o uguale a 75 anni.

Per ciascun paziente sono state create e inserite nel database n.3 schede relative a: anamnesi, prima visita, ultima visita, visite aggiuntive legate ad eventi CV;

1.3. Risultati

I pazienti analizzati sono stati 590, di cui n=350 (59,3%) di età 75-79 anni, n=189 (32,0%) di 80-84 anni e n=51 (8,6%) \geq 85 anni. In media, il numero delle visite presso il nostro ambulatorio è stato di 1,6.

I tumori maggiormente rappresentati sono stati: carcinoma della mammella (n=113), prostata (n=102), Linfoma non Hodgkin (n=77), Mieloma Multiplo (n=90), carcinoma del colon (n=58).

I pazienti che avevano effettuato o che stavano effettuando chemioterapie considerate inequivocabilmente cardio-tossiche sono stati 304 (51,5%).

La popolazione indagata ha mostrato un'elevata prevalenza di fattori di rischio CV, soprattutto ipertensione (68,6%) e pregresso tabagismo (34,9%), il 16,7% presentava almeno tre FDRCV mentre l'83,2% fino a due FDRCV.

Una percentuale pari al 37,8% presentava comorbidità cardio-vascolari già alla prima visita di cui FA nell'83,2% e HF nel 34,9%.

Il numero di eventi CV post-terapia oncologica è stato di 62 (10,5%).

In 186 pazienti è stata inserita una terapia volta al controllo della pressione arteriosa, in 25 è stata inserita una terapia in prevenzione di eventi tromboembolici e in 25 un trattamento volto all'abbassamento del colesterolo LDL.

1.4. Conclusioni

La popolazione oncologica anziana ≥ 75 anni raggiunge numeri molto elevati, e sempre di più sono pazienti che vengono trattati con intento curativo, nonostante le terapie più utilizzate siano considerate tra le più cardio-tossiche.

Dallo studio emerge come i fattori di rischio cardiovascolare siano largamente rappresentati tra i pazienti anziani, e questi, in aggiunta all'età avanzata, aumentano il rischio CV relazionato alla terapia chemioterapica.

Ancora di più nella popolazione anziana urge la necessità di una stratificazione del rischio pre-trattamento, per capire come la condizione di base possa impattare sull'outcome e come personalizzare la terapia per ottenere il trattamento migliore in termini di riuscita, sopravvivenza e benessere.

Dal nostro studio emerge come, con una stretta collaborazione ematologo/oncologo e cardiologo non ci sia bisogno di un sotto-trattamento per paura di una maggiore cardio-tossicità.

1.5. Parole chiave

Cardio-tossicità; Anziani; Fattori di rischio cardiovascolare; Comorbidità;

2. Introduzione

2.1. La Cardio-Oncologia

La Cardio-Oncologia è un ramo della cardiologia che si prepone come obiettivo il benessere del paziente oncologico, valutando la sua funzionalità cardiaca e stratificando il possibile rischio cardio-tossico all'inizio della terapia oncologica prevista, durante, al termine di essa, e in follow-up.

È una disciplina che si sta sviluppando in maniera crescente negli ultimi anni, visto l'incremento dell'incidenza di patologie tumorali nella popolazione, dovuto principalmente ad una maggiore efficacia della diagnosi precoce [14], ad un aumento della sopravvivenza in generale e alla continua crescita della popolazione mondiale; si stima infatti che fino al 2020 ci sia stato un incremento del 37% dei pazienti oncologici sopravvissuti rispetto al 2010 [3].

Di conseguenza, è sempre più importante comprendere le esigenze mediche e psicosociali dei sopravvissuti ed essere consapevoli delle risorse che possono aiutare i pazienti e gli operatori sanitari per meglio gestire le varie fasi della sopravvivenza post-cancro [30].

La tossicità della terapia oncologica può manifestarsi a livello cardiaco immediatamente o dopo anni di trattamento e dipende sia da fattori estrinseci (quali la tipologia di farmaco scelto, la dose e la durata del trattamento), sia da fattori intrinseci; tra questi, l'età potrebbe giocare un ruolo importante nella scelta della terapia da intraprendere, soprattutto nei pazienti fragili sopra i 75 anni, nei quali si ha una più alta prevalenza di complicanze concomitanti quali diabete, disfunzione renale e malattie cardiovascolari pre-esistenti.

Il cardiologo, nell'esaminare il paziente al momento della visita, si avvale in primis della ricerca anamnestica, indagando un'eventuale sintomatologia cardiologica ed eventuali fattori di rischio cardiovascolare quali ipertensione, diabete, dislipidemie, fumo ed ex-fumo, familiarità per eventi cardiovascolari, e precedenti eventi CV, problemi valvolari, aritmici o ancora pregressi interventi cardiologici e vascolari.

Inoltre esame obiettivo, elettrocardiogramma ed ecocardiogramma, sono fondamentali per l'inquadramento del paziente a partire dalla prima visita, sulla base della quale si valuteranno eventuali nuove problematiche, o progressioni di esse se già esistenti, nelle visite successive.

La ricerca nel campo della cardio-oncologia è volta a trovare un equilibrio tra l'efficacia della cura oncologica e la riduzione delle complicanze cardiovascolari della stessa, per garantire al paziente un aumento sia quantitativo che qualitativo in termini di sopravvivenza. Risulta dunque molto importante che gli oncologi lavorino a stretto contatto con i cardiologi, al fine di fornire la migliore cura possibile anti-tumorale senza compromettere la salute cardiaca [16].

2.2. Terapie oncologiche e cardio-tossicità

Con il termine cardio-tossicità ci si riferisce all'impatto delle terapie antitumorali sul cuore e sul sistema cardiovascolare [16].

La terapia antitumorale si avvale di molteplici agenti che possono avere effetti cardiaci deleteri, sia diretti (agendo direttamente a livello cardiovascolare), che indiretti (influenzando negativamente lo stile di vita) [14].

L'influenza della terapia a livello cardiaco, infatti, può derivare da agenti che sembrano influenzare la contrattilità ventricolare sinistra, oppure che inducono distruzione dei miociti (un esempio sono l'uso delle Antracicline); in realtà i cardiomiociti adulti sono cellule normalmente differenziate in modo terminale e incapaci di rientrare nel ciclo cellulare, ma è stato visto che ci sono numerose vie di segnalazione che accomunano i tumori e le risposte ipertrofiche che interferiscono con la sopravvivenza dei cardiomiociti. [12]

Molte terapie mirate, come anticorpi monoclonali e TKI, mirano al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER-2), al fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), ai recettori del VEGF e l'attività della chinasi Abl, e hanno dimostrato di interferire con le vie molecolari cruciali per la salute del sistema cardiovascolare. [14]

Gli effetti tossici a livello cardiovascolare possono essere indotti dalla chemioterapia, così come dalla radioterapia, e la cardio-tossicità risulta essere la seconda causa principale, dopo la recidiva, di morbilità e mortalità nei sopravvissuti al cancro. [14][16]

2.2.1. Disfunzione e insufficienza cardiaca

La disfunzione cardiaca e l'insufficienza cardiaca sono tra le conseguenze cardiovascolari più gravi del trattamento sistemico contro il cancro; i chemioterapici convenzionali, come le Antracicline, gli Antimetaboliti e la Ciclofosfamida, possono indurre un danno permanente delle cellule del

miocardio, che porta a disfunzione ventricolare sinistra acuta o cronica [14], e che si può manifestare inizialmente come disfunzione asintomatica, oppure con tipici segni e sintomi di scompenso cardiaco.

La maggior parte dei casi di disfunzione cardiaca associata al trattamento si sviluppa entro il primo anno dal completamento della terapia [6].

Da uno studio condotto su pazienti trattati per Linfoma di Hodgkin è emerso, dopo un follow-up medio di 18,7 anni, che il rischio di infarto miocardico e insufficienza cardiaca congestizia erano fortemente aumentati rispetto alla popolazione generale, soprattutto in seguito alla terapia con RT mediastinica e Antracicline. In particolare, l'incidenza cumulativa a 25 anni di CHF dopo radioterapia mediastinica e Antracicline nelle analisi di rischio è stata del 7,9%.

La conclusione di questo studio evidenzia come il rischio di sviluppare diverse malattie cardiovascolari è aumentato da 3 a 5 volte nei sopravvissuti a HL rispetto alla popolazione generale. [4]

Da diversi studi risulta quindi chiaro che il rischio di insufficienza cardiaca rimane più elevato per i pazienti che ricevono Antracicline rispetto a quelli che ricevono altri agenti [14].

Anche il Trastuzumab induce cardio-tossicità e dunque disfunzione cardiaca, che però, contrariamente alla cardio-tossicità indotta da Antracicline, sembra essere reversibile [14].

Il trattamento con gli inibitori dell'angiogenesi può indurre disfunzione cardiaca, in particolare da Bevacizumab (1,7%-3%) e Sunitinib (4%-11%); in particolare la terapia con Sunitinib è stata associata ad una disfunzione sistolica ventricolare sinistra correlata all'inibizione della proteina chinasi 5'-adenosina monofosfato attivata (AMPK), un regolatore della risposta dei cardiomiociti allo stress, la cui inibizione induce esaurimento energetico e disfunzione cardiaca. [14]

Assistiamo dunque all'insorgenza di disfunzione cardiaca e insufficienza, le quali possono essere reversibili o permanenti, dipendendo dal chemioterapico utilizzato, dal dosaggio e dalla durata del trattamento.

D'altra parte, l'insorgenza di disfunzione cardiaca sintomatica o non, potrebbe essere responsabile dell'interruzione della terapia oncologica in atto, e quindi ridurre potenzialmente le possibilità di sopravvivenza a lungo termine [6].

2.2.2. Ipertensione

L'ipertensione è uno degli effetti cardiovascolari indotti soprattutto dall'utilizzo di TKI (come Sorafenib, Sunitinib e Pazopanib), dove l'ipertensione si presenta nel 40% dei pazienti trattati; i meccanismi d'azione che inducono ipertensione sembrano essere la ridotta produzione di ossido nitrico nella parete delle arteriole, aumento della produzione di endotelina-1 e rarefazione capillare, che si traduce nella riduzione dei letti capillari efficaci. [14]

Oggetto dello studio BOXER è stata l'ipertensione indotta dall'associazione di Bevacizumab, Capecitabina, Oxaliplatino come trattamento adiuvante pre-operatorio nei pazienti con neoplasie colon-rettali. I dati emersi rivelano la comparsa di ipertensione di grado I nel 15% dei pazienti, e ipertensione di grado 3 nel 4%, mentre lo studio Hurwitz ha dimostrato la presenza di ipertensione (indipendentemente dal grado) nel 22,4% dei pazienti trattati con aggiunta di Bevacizumab rispetto alla terapia standard con IFL (Irinotecan, Fluorouracile e Leucovorin). [17]

L'ipertensione è stata definita secondo i criteri di tossicità comuni per gli eventi avversi (CTCAE v3.0) in diversi gradi:

1. Grado 1, transitorio ($< 24h$) e asintomatico aumento della pressione sanguigna di $20mmHg$ (diastolica) o $> 150/100mmHg$, se prima normale.
2. Grado 2, aumento ricorrente, persistente o sintomatico della pressione arteriosa diastolica $> 20mmHg$ o aumento della pressione arteriosa sistolica a $> 150/100mmHg$, se precedentemente normale.
3. Grado 3, se richiede più di una terapia farmacologica o una terapia più intensiva rispetto a prima. [32]

Interessante è però da notare che nei pazienti con mRCC trattati con Sunitinib si hanno risultati clinici migliori, con insorgenza di ipertensione, ma senza che questa si associ ad eventi avversi [8].

Ci sono inoltre numerosi studi che individuano nell'ipertensione indotta da Bevacizumab un utile marker prognostico di outcome clinico nei pazienti con tumore colon-rettale. [32][17][29]

2.2.3. Trombosi ed ischemia

Il tromboembolismo venoso (TEV) è un'importante causa di morbilità e mortalità nei pazienti oncologici, e i pazienti che ricevono chemioterapia o agenti anti-angiogenici hanno un rischio 7 volte maggiore di sviluppare TEV rispetto ai pazienti non oncologici.

L'aumento di eventi trombotici e di alterazioni vascolari nei pazienti trattati con terapia oncologica è dato da diversi farmaci, utilizzati soprattutto nelle neoplasie ematologiche come TKI, ma anche nei pazienti trattati con la terapia combinata per il mieloma multiplo che include Desametasone, Revlimid e inibitori del proteasoma come Carfilzomib.

La natura di questi eventi varia, a seconda dell'agente utilizzato e della gravità della neoplasia ematologica da trattare. [14]

Anche la terapia con Tamoxifene per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario è considerata un fattore di rischio per lo sviluppo TEV, in particolare il rischio risulta essere aumentato da 2 a 3 volte. Un rischio minore, ma comunque presente, è dato invece dall'utilizzo di Anastrozolo [15].

2.2.4. Aritmie ed alterazioni del QT

Le aritmie rappresentano un effetto meno comune dei farmaci antitumorali, date da effetti diretti della chemioterapia e della radioterapia, oppure possono esserci fattori predisponenti del paziente che predispongono all'aritmia o ancora possono coesistere nel contesto di altri eventi cardiaci come disfunzione ventricolare sinistra, ischemia, ipertensione.

Il cancro stesso in ogni caso crea un ambiente aritmogeno.

Può essere difficile determinare se un agente antitumorale sia responsabile di un'aritmia, soprattutto se vengono utilizzati regimi multifarmaco. [31]

Le alterazioni all'ECG, come l'allungamento del QT, possono essere relazionate alla cura oncologica e questo si verifica soprattutto per l'uso concomitante dei farmaci chemioterapici e di altri farmaci di supporto, come antiemetici e antidepressivi; si consiglia dunque un'attenta revisione delle interazioni farmacologiche [14].

2.2.5. Tossicità da radioterapia

La tossicità cardiovascolare da radioterapia può presentarsi in diversi modi, tra i quali l'aterosclerosi accelerata delle arterie coronarie (nelle aree irradiate), aritmie e malattie valvolari [30];

In generale si parla dunque di RIHD, nelle quali rientrano malattie pericardiche, fibrosi miocardica, cardiomiopatia, malattia coronarica, malattia valvolare e aritmie [14].

La RT, ed in generale tutte le terapie oncologiche, sembra aumentare la prevalenza di alcuni fattori di rischio cardiovascolare e risulta associata a una maggiore prevalenza di obesità, dislipide-

mia, diabete e ipertensione, anche se questi fattori di rischio possono essere legati semplicemente all'invecchiamento, familiarità o stile di vita dei pazienti oncologici [7].

Secondo uno studio condotto su pazienti trattati per Linfoma di Hodgkin, la radioterapia mediastinica ha aumentato significativamente i rischi di infarto miocardico, angina pectoris, CHF e disturbi valvolari da 2 a 7 volte rispetto alla popolazione generale. La CVD indotta da radiazioni comprende un ampio spettro di patologie ed il danno dell'endotelio vascolare gioca probabilmente un ruolo importante.

Le alterazioni strutturali o danni maggiori indotti da radiazioni si osservano da 5 a 10 anni dalla terapia [4], mentre la pericardite acuta e il versamento pericardico cronico (sintomatico o asintomatico) possono comparire da 6 a 12 mesi dopo la RT [14].

Uno dei meccanismi con cui la RT induce cardio-tossicità è l'effetto infiammatorio sui tessuti sani, che conduce a successiva fibrosi.

Dunque, l'anomalia predominante nei pazienti trattati con RT mediastinica risulta essere la cardiomiopatia restrittiva. La fibrosi inoltre può anche condizionare le vie di conduzione elettrica, causando aritmie e alterazioni [2].

Dallo studio condotto da Eriksson su pazienti trattati per LH, l'analisi degli istogrammi dose-volume (DVH) ha mostrato un rischio crescente di cardiopatia ischemica con l'aumento della dose a una frazione di volume maggiore [18].

Anche lo studio condotto da M.J. Adams ha preso in esame 48 pazienti sopravvissuti alla malattia di Hodgkin, in particolare sono stati studiati i potenziali effetti cardiaci ad una media di 14,3 anni dalla diagnosi di malattia. I pazienti sono stati sottoposti a controlli ecocardiografici, test da sforzo e ECG a riposo e Holter. Sono stati riscontrati diversi effetti cardio-tossici in questi pazienti trattati con RT mediastinica: cardiomiopatia restrittiva (individuata tramite l'identificazione della riduzione media del ventricolo sinistro e della massa), difetti valvolari nel 42% dei pazienti in esame e difetti di conduzione nel 75%. [2]

Ci sono diversi modelli usati per prevedere il rischio di danno da radiazioni, tra questi il metodo della probabilità di complicazione tissutale normale (NTCP), che tiene conto della dose e del volume dei tessuti normali soggetti all'esposizione alle radiazioni, per predire la correlazione tra la dose somministrata e il rischio di mortalità cardiaca entro 15 anni dalla RT. [14]

Allo scopo di determinare la prevalenza di disfunzione diastolica nei pazienti asintomatici trattati con RT mediastinica, Heidenreich nel suo studio ha evidenziato l'importanza dello screening

con ecocardiografia Doppler, che risulta essere utile nell'identificazione dei pazienti a rischio di successivi eventi cardiaci, da usare in follow up nei pazienti che hanno ricevuto radiazione mediastinica superiore a $35Gy$. In particolare, da questo studio emerge che i pazienti con disfunzione diastolica lieve o maggiore post RT ad alte dosi erano principalmente anziani, e con associato un maggior rischio di probabilità di sviluppare ipertensione, diabete ed anomalie di movimento della parete cardiaca; l'aumento dell'età è stato indicato come unica variabile significativamente associata alla disfunzione cardiaca. [19]

2.3. Linee guida per la gestione della cardio-tossicità

Tra i sopravvissuti al cancro, le malattie cardiovascolari risultano essere la seconda causa di morbilità e mortalità [14].

Secondo la Canadian Cardiovascular Society, nell'ambito della cura del paziente oncologico e il rischio cardiovascolare, importanti raccomandazioni e considerazioni si basano su quattro aree tematiche sulle quali si articolano le linee guida, ovvero:

1. Identificazione della popolazione ad alto rischio di cardio-tossicità
2. Rilevamento e prevenzione della cardio-tossicità
3. Trattamento della cardio-tossicità
4. Approccio multidisciplinare cardio-oncologico

[31]

Vista dunque l'importanza dell'adeguatezza delle cure oncologiche e del follow-up dal punto di vista non solo oncologico, ma anche cardiaco, in primo luogo ci si chiede come identificare i pazienti oncologici ad alto rischio di cardio-tossicità.

Diversi studi sottolineano l'importanza della valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti oncologici prima di iniziare la terapia. Un approccio standardizzato di valutazione del rischio cardiovascolare prima dell'inizio del trattamento è necessario per tutti i pazienti oncologici al fine di ottimizzare la salute cardiovascolare prima, durante e dopo il trattamento. [16] [24]

L'ipertensione, il diabete, l'obesità, la dislipidemia e il fumo sono i principali fattori che contribuiscono allo sviluppo della malattia coronarica e dell'insufficienza cardiaca, ed il rischio di sviluppo di questi è aumentato da alcune terapie antitumorali; molti sopravvissuti a lungo termine svilupperanno fattori di rischio tradizionali modificabili e non, legati principalmente all'invecchiamento, alla predisposizione ereditaria o a comportamenti di stile di vita malsani. Per ridurre la gravità della malattia cardiaca in questa popolazione ad alto rischio è fondamentale determinare in quale misura i fattori di rischio cardiovascolare modificabili potenziano ulteriormente il rischio cardiaco associato alla terapia del cancro, ed in particolare l'ipertensione che potenzia il rischio associato alla terapia per eventi cardiaci maggiori. [7]

I sopravvissuti adulti al cancro affrontano dunque gli effetti cardiovascolari del normale invecchiamento, aggravati dal potenziale impatto dannoso della terapia oncologica [14].

La Canadian Cardiovascular Society parla di " Multiple hit hypothesis", ovvero l'ipotesi secondo cui i tradizionali fattori di rischio cardiovascolari, in combinazione con una terapia cardio-tossica, possano avere un effetto sinergico e indurre a disfunzione cardiaca [31].

Lo studio già citato in precedenza condotto da Aleman su pazienti con HL, avverte sull'importanza nell'avvisare i pazienti di astenersi dal fumare, di mantenere un peso corporeo sano e di svolgere attività fisica regolarmente, inoltre tutti i fattori di rischio accertati per le malattie cardiovascolari dovrebbero essere trattati in modo ottimale nella popolazione di pazienti oncologici ad aumentato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari. [4]

Saro H. Armenian ha condotto uno studio volto a delineare linee guida per la prevenzione della disfunzione cardiaca, ponendo l'accento sull'importanza di identificare la popolazione più a rischio di sviluppare disfunzione cardiaca evidenziando diversi criteri, tra cui il trattamento con:

1. Antracicline ad alto dosaggio (es. Doxorubicina $\geq 250mg/m^2$, Epirubicina $\geq 600mg/m^2$)
2. RT mediastinica ad alte dosi ($\geq 30Gy$)
3. Antracicline a basso dosaggio (es. Doxorubicina $< 250mg/m^2$, Epirubicina $< 600mg/m^2$) in combinazione con RT mediastinica a basso dosaggio ($< 30Gy$)
4. Antracicline a basso dosaggio o Trastuzumab da solo e presenza di uno qualsiasi dei seguenti fattori di rischio: fattori cardiovascolari multipli (almeno due tra fumo, ipertensione, diabete, obesità, dislipidemia), > 65 anni, funzione cardiaca già compromessa o precedente eventi cardiovascolari.
5. Antracicline a basso dosaggio seguite da Trastuzumab.

[6]

La scelta della terapia oncologica, deve dunque essere una scelta volta a bilanciare l'efficacia antitumorale e il potenziale tossico della terapia.

Prima dell'inizio della cura oncologica, deve essere effettuata un'attenta valutazione del paziente, comprendente esame obiettivo, anamnesi, valutazione dei fattori di rischio per malattie cardiovascolari ed ecocardiogramma [6].

2.3.1. Rilevazione

Le modalità migliori per rilevare la cardio-tossicità risultano essere l'ecocardiografia bidimensionale e le scansioni MUGA, anche se la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) è indicata come il "gold standard" utilizzato come marcatore di danno cardiaco; la comunità scientifica si sta però ora orientando verso le nuove modalità di imaging, tra cui l'imaging Doppler tissutale 2DE, la risonanza magnetica cardiaca e l'ecocardiografia con tracciamento delle macchie 2D e 3D. Inoltre, c'è un continuo e forte interesse verso l'identificazione di marcatori e di tecniche per un'individuazione precoce di danno. [16]

L'ecocardiografia bidimensionale rimane la tecnica più utilizzata, per la facile disponibilità dello strumento, la sua non invasività e riproducibilità e valuta principalmente la LVEF ed anomalie valvolari [14]; un ecocardiogramma dovrebbe essere eseguito tra 6 e 12 mesi dopo il completamento della terapia antitumorale in pazienti asintomatici considerati ad aumentato rischio di disfunzione cardiaca [6].

La LVEF è il parametro della funzione cardiaca più comunemente utilizzato che predice in modo indipendente la mortalità a breve e a lungo termine da eventi CV, inclusi infarto del miocardio, cardiomiopatia ischemica, nonché cardiomiopatia indotta da trattamento chemioterapico; ha però alcune limitazioni, ad esempio il fatto che sia macchina/operatore dipendente e che non possa aiutare nel predire precocemente la cardio-tossicità in fase iniziale, poichè la diminuzione significativa della LVEF si rileva quando ormai si ha una criticità nella disfunzione miocardica e quando i sistemi di compenso cardiovascolare risultano esauriti.

La disfunzione diastolica può precedere la riduzione della LVEF, è stato infatti dimostrato in alcuni casi un riempimento diastolico anormale senza evidenza di diminuzione della LVEF. Tuttavia, non è stato dimostrato che i parametri diastolici predicano in modo definitivo la cardio-tossicità, e il ruolo della disfunzione diastolica nello screening per l'individuazione della cardio-tossicità subclinica precoce rimane controverso.

Per ottenere un miglioramento dell'accuratezza del calcolo della LVEF, l'ecocardiografia da sforzo (volto a misurare la deformazione miocardica) sembra essere uno strumento promettente e numerosi studi ne hanno evidenziato la forza di diagnosi riguardo a cambiamenti cardiaci subclinici precoci della funzionalità cardiaca; in particolare una misurazione comune nota come "velocità di

deformazione longitudinale sistolica di picco” può essere utilizzata per riconoscere in modo affidabile la maggior parte delle variazioni di deformazione miocardica precoci insorte durante la terapia antitumorale.

La diminuzione dal 10% al 15% di un'altra misura, lo sforzo sistolico longitudinale globale di picco (GLS), sembra essere uno dei parametri più utili per evidenziare precocemente la cardio-tossicità [14]. La deformazione longitudinale è derivata da immagini apicali ottenute tramite algoritmi specifici e riflette il cambiamento nella distanza tra due segmenti del cuore rispetto alla loro distanza di base [6].

La risonanza magnetica è considerata il gold standard per la valutazione dei volumi cardiaci, della massa e della funzione sistolica e diastolica [14], in particolare la risonanza magnetica cardiaca o la MUGA possono essere offerte per la sorveglianza in soggetti asintomatici se un ecocardiogramma non è disponibile o tecnicamente non effettuabile (per esempio a causa di scarsa qualità dell'immagine), con preferenza per la risonanza magnetica cardiaca. [6]

Secondo il recente studio condotto da M.Printezi, dovrebbe essere limitato l'uso della tecnica MUGA, in quanto contribuisce all'esposizione cumulativa di radiazioni, e possibilmente sostituita con altre tecniche equivalenti. [25]

Tuttavia, queste nuove tecniche di imaging non sono ancora entrate nella routine nel follow-up cardiologico dei pazienti oncologici [14].

2.3.2. Biomarcatori

La ricerca di biomarcatori è volta alla valutazione e al monitoraggio precoce in tempo reale della cardio-tossicità indotta da farmaci antitumorali, ma sfortunatamente l'esatta tempistica della misurazione dei biomarcatori e la variabilità nelle tecniche sono ancora un problema da risolvere.

Tra i biomarcatori che possono essere utilizzati, ritroviamo le troponine cardiache, proteine regolatrici all'interno del miocardio che vengono rilasciate quando si è verificato un danno al miocita e si rilevano entro 2 – 3 ore dal danno. Secondo diversi studi, il dosaggio delle troponine permette di identificare un danno ben prima della diminuzione della LVEF. Inoltre la misurazione delle troponine permette di predirre la gravità della futura LVD (poichè il picco è strettamente correlato all'entità della riduzione delle LVEF), stratificare il rischio cardiaco dopo CT (ciò permette di personalizzare

l'intensità del monitoraggio post-chemioterapico), selezionare i pazienti più inclini a sviluppare cardio-tossicità, ed escludere la maggior parte dei pazienti dal monitoraggio cardiologico prolungato. Ci sono poi nuove tecniche che permettono di dosare le troponine con alta sensibilità, anche quando le quantità in circolo sono minime. [14]

Tra gli altri marcatori, il peptide natriuretico di tipo N-terminale pro-B potrebbe avere un ruolo utile [4]; sfortunatamente però, molti studi non sono riusciti a trovare una correlazione tra l'aumento di NP e lo sviluppo di disfunzione cardiaca, probabilmente perché possono verificarsi variazioni di volume significative nei pazienti che stanno ricevendo chemioterapia senza però alcun cambiamento significativo nella LVEF [14].

Un approccio integrato che combina biomarcatori (troponine HS, NT-pro-BNP) e dati di imaging (ecocardiogramma e LVEF) può avere un'utilità nel predire la successiva cardio-tossicità. La valutazione combinata ha mostrato una specificità migliorata (93%) rispetto ai parametri da soli (entrambi 73%); tuttavia, questo risultato si associa ad una riduzione della sensibilità al 35%. [14]

2.3.3. Prevenzione

Sono state esaminate possibilità di prevenzione primaria e secondaria della cardio-tossicità associata alla chemioterapia, utilizzando diversi agenti che hanno mostrato un certo potere cardioprotettivo, soprattutto nei pazienti trattati con Antracicline e Trastuzumab.

Il Dexrazoxano sembra ridurre significativamente la cardio-tossicità da Antracicline, in particolare, nei pazienti trattati con questo farmaco preventivo, è stata rilevata un'incidenza ridotta di scompenso cardiaco. Tuttavia, è raccomandato come cardioprotettore dall'American Society of Clinical Oncology (ASCO) solo in pazienti con carcinoma mammario metastatico che hanno già ricevuto più di $300\text{mg}/\text{m}^2$ di Doxorubicina; questa limitazione è dovuta al fatto che secondo alcuni studi possa diminuire l'efficacia della chemioterapia. [14] [4]

L'uso profilattico di Betabloccanti, ACEi, e SRAAi risulta essere un campo di ricerca attivo. [6]

I Betabloccanti possono essere usati come farmaci preventivi, in particolare il Carvedilolo (un beta-bloccante non selettivo con attività antiossidante), considerato un fondamentale agente cardioprotettivo durante il trattamento con Doxorubicina per contrastare HF e LVD. [14] [22]

Tra gli inibitori del SRAA, il Telmisartan è stato oggetto di diversi studi, e si è rivelato efficace nella protezione dai ROS, prodotti dall'Epirubicina, e nell'inibire lo stato infiammatorio, prevenendo così lo sviluppo di un'insufficienza miocardica precoce.

Tra gli i-ACE, l'Enalapril ha dimostrato avere un effetto protettivo sulla diminuzione di LVEF e in generale una diminuzione di eventi cardiaci avversi nel primo anno di follow-up.

La combinazione di Enalapril e Carvedilolo ha anch'essa dimostrato efficacia nella prevenzione di riduzione di LVEF.

Un ruolo importante è affidato alla prevenzione con Statine, che oltre a ridurre i livelli di colesterolo LDL, esercitano anche un effetto antiossidante e antinfiammatorio; in particolare la Fluvastatina attenua la tossicità indotta dalle Antracicline, riducendo lo stress ossidativo, migliorando l'espressione dell'enzima antiossidante superossido-dismutasi-2 mitocondriale e limitando l'infiammazione cardiaca.

Questi stessi farmaci potrebbero essere usati anche nella prevenzione secondaria di scompenso cardiaco, quindi quando già si rileva una disfunzione cardiaca o una diminuzione della LVEF. Tuttavia, l'efficacia del trattamento dipende dal tempo trascorso tra l'inizio dello stesso e il termine del trattamento chemioterapico, indicativamente con un cut-off di due mesi: dopo due mesi dalla fine della terapia chemioterapica l'effetto della profilassi secondaria risulta essere progressivamente diminuito, senza portare a guarigione completa del danno cardio-tossico. [14]

2.4. La cardio-oncologia nei grandi anziani

Negli ultimi decenni ci sono stati molti progressi in ambito oncologico, con un miglioramento delle tecniche di screening, di diagnosi, di trattamento, portando dunque ad un miglioramento significativo della prognosi del paziente oncologico. D'altra parte, per le ragioni già descritte, si sta assistendo sempre più ad un aumento della popolazione oncologica anziana e ad un atteggiamento sempre più interventistico e non più conservativo/palliativo da parte degli oncologi; non si hanno però dati certi riguardo l'effetto delle terapie oncologiche sul grande anziano, considerando tra i fattori limitanti non solo l'età, che risulta essere un fattore di rischio importante, ma anche molti altri fattori di rischio associati, che potrebbero influire diversamente sull'outcome del trattamento.

I tumori e le malattie cardiache sono le principali cause di morte negli anziani, e la cardio-tossicità della terapia anti-tumorale in questi pazienti può essere condizionata e favorita da numerosi fattori di rischio legati all'età, e dunque da una più alta prevalenza di comorbidità ed eventi cardiovascolari pre-esistenti rispetto alla popolazione più giovane. [26]

Le malattie cardiovascolari nei pazienti oncologici, non sono sempre causate dalla tossicità da esposizioni a terapie antitumorali, ma possono essere un normale processo patologico negli anziani; tuttavia, l'impatto delle terapie antitumorali sulle malattie cardiovascolari nella popolazione generale adulta sopravvissuta al cancro è in gran parte sconosciuto. [14] La preoccupazione per la potenziale cardio-tossicità del trattamento, può indurre ad una diminuzione o sospensione dello stesso, ottenendo dunque risultati oncologici minori. Si ricerca dunque una stretta collaborazione tra cardiologi, oncologi, geriatri e altre figure nella scelta del trattamento della popolazione anziana.

Nonostante la sopravvivenza sempre più alta, e di conseguenza un numero sempre maggiore di grandi anziani che necessitano un trattamento oncologico, pochi sono gli studi che prendono in considerazione i pazienti over 65 anni, e spesso ci si limita a diminuire la dose di chemioterapico per la possibilità aumentata di cardio-tossicità. Nasce dunque la necessità di avere linee guida specifiche, che consentano di trovare il giusto equilibrio tra trattamento oncologico, cardio-tossicità e benessere della popolazione anziana. [26]

Il riconoscimento dell'importanza della salute cardiovascolare nei pazienti oncologici adulti è fondamentale per sostenere i guadagni di sopravvivenza raggiunti con le moderne terapie contro il cancro [14].

Le linee guida riguardanti la disfunzione cardiaca post trattamento oncologico della ASCO identificano diversi fattori di rischio: età avanzata (> 60 anni), trattamento con Antracicline ad alte dosi, radioterapia ad alte dosi, fattori di rischio cardiovascolare (fumo, diabete, dislipidemia, obesità, bassa funzionalità cardiaca, storia di infarto miocardico). Si stima che l'80% della popolazione pari o sopra i 60 anni presenti almeno una condizione di comorbidità, e che il 50% ne presenti almeno due; nello specifico, i pazienti over 80 anni presentano nel 70% dei casi pluri-comorbidità.

Sia Shenoy che Reddy parlano di un "Effetto Valanga", in cui ai fattori di rischio di base si aggiunge la diagnosi di cancro e tutte le conseguenze ad essa legate. Inoltre, la tossicità è spesso il risultato di politerapie, che risultano necessarie nei grandi anziani; si deduce dunque anche la necessità di uno studio accurato riguardo le interazioni farmacologiche. [26]

La valutazione geriatrica completa è utile nello stimare la stratificazione del rischio cardio-tossico e valuta fattori come lo stato funzionale, le capacità cognitive, le condizioni emotive, le condizioni di comorbidità, lo stato nutrizionale, la politerapia e la situazione ambientale.

Secondo il Multidimensional Geriatric Assessment (MGA), i pazienti oncologici anziani sono generalmente divisi in tre classi diverse, tenendo conto di diverse variabili:

1. Fit: nessuna dipendenza funzionale in ADL e IADL, nessuna comorbidità rilevante, nessuna sindrome geriatrica.
2. Vulnerabile: dipendenza da uno o più IADL ma non da ADL, comorbidità presenti ma gestibili e non pericolose per la vita, lieve disturbo della memoria e depressione, nessuna sindrome geriatrica.
3. Fragile: età \geq 85 anni, dipendenza da uno o più elementi di ADL, sindromi geriatriche, 3 o più comorbidità di grado 3 o una comorbidità di grado 4 (con limitazione costante della vita quotidiana)

Basso conduce un'analisi retrospettiva dei pazienti anziani over 70 anni oncologici, ospitati presso il suo reparto, confrontando le scelte dei regimi chemioterapici e degli outcome in pazienti fragili, vulnerabili e fit; questo studio ha rivelato come nella maggioranza dei pazienti, indipendentemente dalla loro fitness, sia stato utilizzato un regime non "ad anziano" [9].

Nello studio condotto da A.Brunello invece, riguardante l'utilizzo della terapia adiuvante nella cura del cancro al seno nelle pazienti anziane, rivela che questa categoria riceve meno chemioterapia adiuvante [10].

Mancano dunque ancora algoritmi e linee guida precisi per il trattamento di questi pazienti, che dovrebbero tenere conto delle caratteristiche del paziente stesso, della tipologia di tumore e della finestra terapeutica del farmaco utilizzato [9].

Alcuni accorgimenti devono essere attuati nel follow up, infatti le linee guida della International Society of Geriatric Oncology (SIOG) raccomandano il monitoraggio regolare della funzione sistolica del ventricolo sinistro con l'ecocardiografia o la scansione con acquisizione multipla (MUGA) ogni due o tre cicli di Antracicline in pazienti di età pari o superiore a 70 anni.

Dunque, i pazienti più anziani sono più suscettibili alla cardio-tossicità correlata al trattamento del cancro rispetto alle loro controparti più giovani [26]; tuttavia, in quale misura l'età e i fattori di rischio associati influiscano sulla prognosi e sull'outcome della terapia, non è ancora stato accuratamente indagato.

Sono urgentemente necessari studi clinici sulla prevenzione, la diagnosi precoce e il trattamento della cardio-tossicità nei sopravvissuti al cancro più anziani, per ottenere una maggiore efficacia del trattamento anti-tumorale, senza intaccare la funzionalità cardiaca e il benessere. [26]

2.5. L'utilizzo di Trastuzumab e Antracicline

2.5.1. Trastuzumab

Il Trastuzumab, anticorpo monoclonale usato in combinazione con la chemioterapia, ha dimostrato di migliorare significativamente la sopravvivenza nelle donne con carcinoma mammario HER2 positivo in stadio iniziale; i notevoli miglioramenti nei risultati clinici hanno dunque portato all'adozione diffusa di questa terapia, ma contestualmente tra le pazienti è stato anche registrato un tasso di disfunzione cardiaca più elevato di quanto previsto [16].

In particolare, l'introduzione del Trastuzumab adiuvante nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo in stadio iniziale ha ridotto il rischio di recidiva del carcinoma del 50% e la mortalità del 33%.

Il Trastuzumab si lega al dominio extracellulare del recettore erb-b2 tirosin-chinasi 2 (ErbB2)/HER2 e porta a una ridotta segnalazione attraverso diversi meccanismi; si pensa dunque che la disfunzione cardiaca associata al Trastuzumab sia una diretta conseguenza dell'inibizione di ErbB2 a livello dei cardiomiociti, il quale risulta essere di fondamentale importanza per nel funzionamento della funzione cardiaca. [14]

L'incidenza della cardio-tossicità da Trastuzumab è stata stimata tra il 2% e il 26% e risulta indipendente dalla dose cumulativa.

In un ampio studio condotto su pazienti anziani con un'età media di 71 anni, quelli trattati con Trastuzumab hanno avuto un'incidenza complessiva di cardio-tossicità aumentata (29,4%) rispetto a quelli non trattati con Trastuzumab (18,6%). Inoltre, un modello basato su pazienti di età compresa tra 66 e 70 anni come categoria di riferimento, ha rilevato un aumento incrementale del rischio di disfunzione cardiaca con l'età, rilevando il rischio più alto nei soggetti di età pari o superiore a 76 anni e in quelli con comorbidità pre-esistenti. [26] [11]

Nonostante l'avanzare dell'età sia un fattore di rischio per lo sviluppo di disfunzioni cardiache, la terapia di accorciamento non è raccomandata a causa del beneficio terapeutico del Trastuzumab nel trattamento del cancro al seno. [26]

2.5.2. Antracicline

La chemioterapia con Antracicline costituisce ora il gold standard del trattamento sia di tumori solidi (es. cancro della mammella, osteosarcoma) che di neoplasie ematologiche (es. linfoma di Hodgkin/non-Hodgkin, leucemia linfoblastica acuta) [14].

La cardio-tossicità associata alle Antracicline è causata da un danno diretto al mioepitelio e risulta essere fortemente correlata alla dose cumulativa (inferiore a $280\text{mg}/\text{m}^2$) [4].

Le alterazioni strutturali dei cardiomiociti e la morte cellulare sono mediate sia da specie reattive dell'ossigeno (i così detti ROS, generati nelle reazioni chimiche ferro-dipendenti che portano alla perossidazione delle membrane dei miociti e nello spazio intracellulare, e quindi ad un danno potenzialmente permanente) sia da diversi meccanismi, compresi i disturbi nel metabolismo della topoisomerasi 2-Beta del DNA. La cardio-tossicità da Antracicline si manifesta come riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) e con uno scompenso cardiaco sintomatico fino al 5% dei pazienti. [14]

Si stima che nei pazienti trattati con questa linea chemioterapica, osservati nel follow up medio di 13 anni, vi sia un aumento di 2 volte del rischio di CHF e disturbi valvolari [4].

Inoltre, l'incidenza di insufficienza cardiaca aumenta con l'aumentare della dose ed è stata stimata del 2% a $200\text{mg}/\text{m}^2$, del 5% a $400\text{mg}/\text{m}^2$, del 16% a $500\text{mg}/\text{m}^2$ e del 26% a $550\text{mg}/\text{m}^2$ [26].

Per quanto riguarda il trattamento con Antracicline e i grandi anziani, è stato osservato che nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni un rischio crescente di disfunzione cardiaca all'aumentare dell'età; in particolare, le linee guida ASCO stimano da 1,6 a 6,8 volte un aumento del rischio di disfunzione cardiaca nei pazienti anziani, definiti come di età pari o superiore a 60 anni, rispetto ai pazienti più giovani.

La maggiore suscettibilità della popolazione anziana alla terapia, potrebbe essere legata ad una già presente diminuzione del volume cardiaco dovuto alla perdita di cardiomiociti ed ad un aumento della fibrosi interstiziale. Può essere dunque prudente utilizzare dosi più basse di Antracicline nei pazienti anziani identificati a rischio di cardio-tossicità. Secondo diversi studi, le infusioni continue di Epirubicina e Doxorubicina sono associate a una minore cardio-tossicità rispetto a un'infusione in bolo, e in particolare l'Epirubicina ha un effetto cardio-tossico minore rispetto alla Doxorubicina. E ancora, la Doxorubicina liposomiale peghilata ha dimostrato minore effetto tossico rispetto alla Doxorubicina tradizionale. [26]

3. Obiettivo

La popolazione anziana oncologica rappresenta una percentuale importante della popolazione, e il progresso in ambito oncologico degli ultimi anni porta alla scelta di un approccio più interventistico sui pazienti oncologici anziani, che però non può prescindere dall'inquadramento di base di questi, per meglio trattare la patologia senza intaccare il benessere e la qualità di vita. Mancano però linee guida e studi a riguardo.

Risulta chiaro da numerosi studi che l'età avanzata risulti essere un fattore di rischio importante, ma non è chiaro come la presenza aggiuntiva di fattori di rischio impatti sull'outcome del paziente.

L'obiettivo di questo studio è volto a caratterizzare la popolazione anziana oncologica trattata presso l'IRCCS San Martino-IST di Genova, per capirne i numeri e le caratteristiche di base, indagando comorbidità e fattori di rischio CV presenti e identificare quali eventi CV si verificano post-terapia oncologica.

4. Metodi

4.1. *Inclusione dei pazienti e raccolta dati*

Sono stati inclusi in questo studio retrospettivo tutti i pazienti oncologici sopra i 75 anni visitati da Gennaio 2018 a Dicembre 2019 presso l'ambulatorio di Cardio-Oncologia dell'IRCCS San Martino-IST di Genova.

I dati relativi a ciascun paziente sono stati inseriti nel nostro database, basato sul confronto tra la prima e l'ultima visita cardio-oncologica presente in archivio, per valutare i fattori di rischio pre-esistenti, problemi cardiovascolari e ricercare eventuali alterazioni legate alla terapia oncologica in atto o pregressa.

I dati scelti e la struttura del database sono di seguito riportati:

1. Per ciascun paziente è stata completata la scheda iniziale relativa all'anamnesi, nella quale sono stati inseriti: i dati anagrafici del paziente, la tipologia di tumore per il quale ha eseguito o stava eseguendo CT o RT, la terapia oncologica in atto o pregressa, farmaci relativi all'apparato cardiovascolare in assunzione, altre patologie CV pregresse o in atto, fattori di rischio CV (quali fumo/ex-fumo, diabete, dislipidemie, ipertensione, familiarità per eventi CV, obesità, insufficienza renale).
2. Successivamente è stata visionata la prima visita presso l'ambulatorio di Cardio-Oncologia, e sono stati inseriti nell'apposita scheda i dati relativi a questa: motivo della visita, sintomi riferiti dal paziente, CT o RT (pregressa, in atto, o programmata dall'oncologo curante), terapia cardiologica in atto, eventi CV recenti di nuova insorgenza o di progressione di un quadro già presente, nuove diagnosi relative all'apparato cardiovascolare, dati relativi alla valutazione clinico-strumentale effettuata nell'ambulatorio (valutazione elettrocardiografica, ecocardiografica e valori pressori), eventuali raccomandazioni relative alla terapia cardiologica e relative alla terapia oncologica ove opportuno o richiesto.
3. L'ultima scheda compilata per ciascun paziente era invece basata sull'ultima visita trovata in archivio presso l'ambulatorio di Cardio-Oncologia, e sono stati compilati gli stessi campi relativi alla prima visita, riportati precedentemente.
4. Inoltre, per i pazienti che tra la prima e l'ultima visita hanno effettuato ulteriori controlli ambulatoriali per problematiche relative alla terapia oncologica o cardiovascolare, per l'insorgenza di nuovi sintomi di possibile origine cardiogena o per eventi cardiovascolari accertati, sono

state compilate schede aggiuntive, inserendo i dati relativi all'evento, i sintomi riportati dal paziente e le alterazioni elettrocardiografiche o ecocardiografiche eventualmente riscontrate.

Il limite di questa ricerca si ritrova nella difficoltà di ottenere un registro completo dei pazienti in visita presso l'ambulatorio e delle loro cartelle cliniche dettagliate; infatti, i pazienti che afferiscono all'ambulatorio non sono pazienti cardiologici, ma sono pazienti provenienti da sei differenti unità operative del Policlinico San Martino, gestite da diversi team, quali:

1. Oncologia Medica
2. Oncologia Medica 2
3. Clinica Oncologica
4. Clinica di Medicina interna ad indirizzo oncologico
5. Clinica Ematologica
6. Ematologia Ospedaliera

Emerge dunque la difficoltà nella raccolta dati, e la creazione di un database con un numero elevato di pazienti, ma molto eterogeneo e con pochi dettagli riguardanti la storia clinica di ciascun paziente. Inoltre, non essendo pazienti appartenenti all'unità di Cardiologia, l'ambulatorio non è direttamente responsabile del follow-up del paziente, che viene invitato ad effettuare una visita cardio-oncologica su decisione dell'oncologo, e non sappiamo e ci siano stati deceduti tra i pazienti seguiti.

4.2. Valutazioni clinico-strumentali

Durante ciascuna visita presso l'ambulatorio di Cardio-Oncologia, sono stati indagati e registrati i dati relativi all'anamnesi del paziente, con particolare attenzione alla patologia tumorale e alla cura oncologica in atto o pregressa, ad eventuali fattori di rischio CV e alla relativa terapia, e soprattutto alla sintomatologia in ambito cardiaco eventualmente riferita dal paziente.

Per quanto riguarda l'analisi strumentale, per ciascun paziente è stata effettuata una valutazione pressoria, elettrocardiografica ed ecocardiografica, confrontando i risultati di queste in due visite successive.

Se opportuno, sono state date al paziente indicazioni relative alla terapia cardiologica e allo stile di vita, ed eventuali considerazioni riguardanti la terapia oncologica sono state poi discusse con l'oncologo curante.

5. Risultati

Lo studio ha rivelato che su 2434 pazienti visitati nel biennio 2018-2019 presso l'ambulatorio di cardio-oncologia dell'IRCCS San Martino-IST di Genova, 590 sono stati selezionati per questa ricerca, con età maggiore o uguale a 75 anni alla prima visita; dunque il 24,2% dei pazienti cardio-oncologici sono risultati essere anziani.

In particolare i 590 pazienti sono stati divisi in fasce d'età, riportando i seguenti risultati:

1. Pazienti di età compresa tra 75 e 79 anni: n=350 (59,3%)
2. Pazienti di età compresa tra 80 e 84 anni: n=189 (32,0%)
3. Pazienti di età maggiore o uguale a 85 anni: n=51 (8,6%)

Di questi, n=329 hanno effettuato una sola visita, n=196 due visite ed n=65 più di due visite, senza particolari differenze per fascia d'età, come si può osservare nella figura 1.

età	n. pazienti	numero visite		
		1	2	>2
75-79	350	52,6%	33,4%	14,0%
80-84	189	59,2%	32,8%	7,9%
≥ 85 anni	51	64,7%	33,3%	1,9%
TOT	590	55,8%	33,2%	11,0%

Figura 1: Numero di visite

La media delle visite è stata complessivamente di 1,6.

Per quanto riguarda la tipologia di tumori, i maggiormente rappresentati tra i tumori solidi sono stati: il carcinoma della mammella in n=113 pazienti, carcinoma prostatico in n=102, carcinoma del colon in n=58 e polmonare in n=42; mentre tra i tumori ematologici il Mieloma Multiplo in n=90, il Linfoma non Hodgkin in n=77 e la Leucemia Linfatica cronica in n=14. La distribuzione dei vari tumori per fascia d'età è visualizzabile alla figura 2.

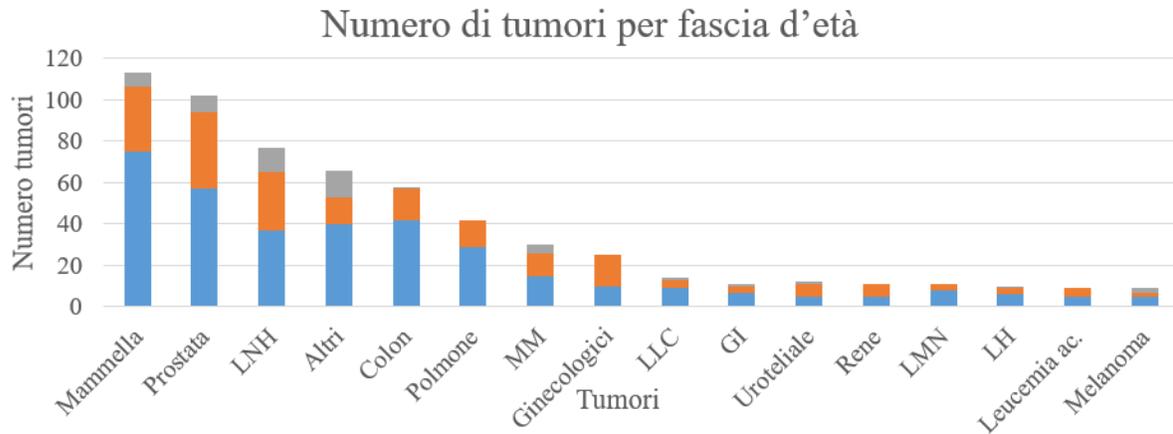


Figura 2: Numeri di tumori per fascia d'età

■ 75-79 ■ 80-84 ■ ≥ 85 anni

In riferimento alla presenza di fattori di rischio CV nella popolazione analizzata, i dati riscontrati hanno mostrato come questi siano altamente diffusi, in particolare la presenza di: ipertensione (n=405 pazienti; 68,6%), storia di tabagismo (n=206; 34,9%) e tabagismo attivo (n=42; 7,1%), dislipidemia (n=184; 31,2%), diabete mellito di tipo 2 (n=94; 15,9%) e familiarità per eventi CV (n=53; 8,9%).

Si riscontra la presenza di almeno tre FDRCV in 99 pazienti, mentre i restanti 491 pazienti presentavano fino a due FDRCV.

Tutti i dati sono stati calcolati non solo sul totale, ma anche per ogni singola fascia d'età, come visualizzabile in tabella 3:

Età	Tot pz.	IPT	Fumo attivo	ex-fumo	Dislipidemie	DM2	<3 FDRCV	>3 FDRCV
75-79	350	66,6%	7,7%	37,7%	33,7%	17,7%	80,9%	19,1%
80-84	189	72,5%	7,4%	31,7%	30,2%	14,3%	86,2%	13,7%
≥ 85 anni	51	68,6%	1,9%	27,5%	17,6%	9,8%	88,2%	11,8%
TOT	590	68,6%	7,1%	34,9%	31,2%	15,9%	83,2%	16,8%

Figura 3: Prevalenza di Fattori di rischio CV divisi per fascia d'età. IPT:ipertensione, DM2: diabete mellito tipo 2, FDRCV: fattori di rischio cardiovascolare

La presenza di problemi CV pre-esistenti è stata riscontrata nel 56,3% dei pazienti, e la prevalenza risulta meno elevata rispetto a quella dei fattori di rischio.

In particolare è stata riscontrata una percentuale relativamente bassa di pazienti con scompenso cardiaco alla prima visita (n=25 pazienti, il 4,2%), di cui: 13 sintomatici (HFpEF n=11, HFmrEF n=1, HFrEF n=1) e 12 asintomatici (LVD con EF 40-50 n=9 e LVD EF < 40 n=3).

Tra i pregressi eventi CV ci sono stati n=43 casi di infarto miocardico acuto (7,3%), n=58 di malattia coronarica (9,8%), n=75 di fibrillazione atriale (12,7%) n=29 di embolia polmonare (4,9%), n=26 di patologie vascolari agli arti inferiori (4,4%), n=38 di BPCO (6,4%) e n=38 pazienti con problemi renali (6,4%). I dati per fascia d'età e sul totale sono visibili di seguito:

Età	Tot pz.	IMA	CAD	HF	LVD FE 40-50	LVD <40	FA	PAOD	BPCO	IR	TEP
75-79	350	6,6%	9,7%	2,6%	1,4%	0,6%	9,1%	5,7%	6,6%	4,2%	3,1%
80-84	189	8,5%	8,9%	1,6%	2,1%	0	17,9%	2,6%	5,8%	9,5%	4,7%
≥ 85 anni	51	7,8%	13,7%	1,9%	0	1,9%	17,6%	1,9%	7,8%	9,8%	7,8%
TOT	590	7,30%	9,8%	2,2%	1,5%	0,5%	12,7%	4,4%	6,4%	6,4%	4,9%

Figura 4: Prevalenza di comorbidità ed eventi CV alla prima visita. IMA: infarto miocardico acuto, CAD: coronary artery disease, HF: heart failure, LVD FE 40-50: left ventricular dysfunction with ejection fraction 40-50, FA: fibrillazione atriale, PAOD: peripheral arterial occlusive disease, BPCO: broncopneumopatia cronico-ostruttiva, IR: insufficienza renale, TEP: tromboembolia polmonare.

Dei pazienti totali, 304 (51,5%) sono stati trattati con chemioterapie considerate tra le più cardio-tossiche o potenzialmente tali, quali: Antracicline, Fluoro, anti-VEGF, Carfilzomib, autotrapianto, immunoterapia, BCL-ABL, HER2, Ibrutinib, Lenalidomide, schema VDT, anti MEK-RAF.

Abbiamo poi considerato gli eventi CV avvenuti tra i pazienti che avessero effettuato almeno n=2 visite, dunque su 262 pazienti; ne risulta che si siano verificati n=19 casi di FA (7,2%), n=22 casi di scompenso cardiaco sintomatico (8,4%), n=7 casi di LVD40-50 (2,7%), n=9 casi di LVD< 40 (3,4%), n=5 casi di IMA (1,9%) e n=9 casi di TEP (3,4%), come osservabile nel seguente grafico:

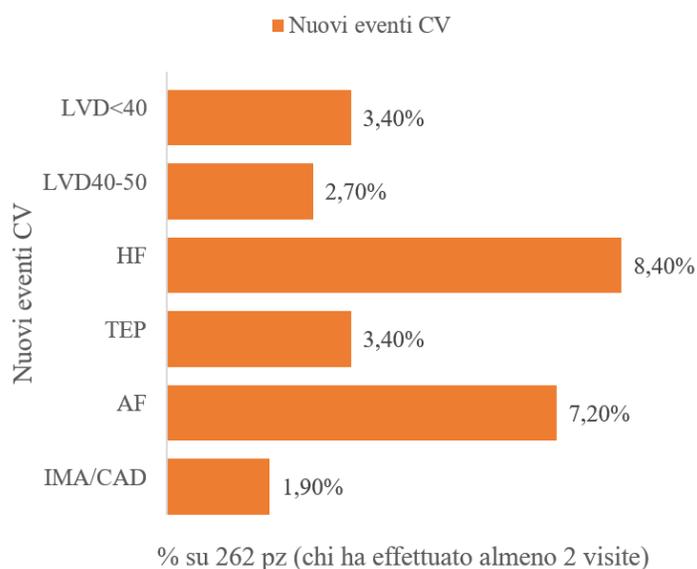


Figura 5: Prevalenza di eventi CV post-trattamento tra i pazienti visitati almeno n.2 volte. IMA/CAD: infarto miocardico acuto/coronary artery disease, AF: atrial fibrillation, TEP: tromboembolia polmonare, HF: heart failure, LVD 40-50:left ventricular dysfunction with ejection fraction 40-50.

Gli interventi terapeutici che sono stati attuati dal cardiologo al momento della visita presso l'ambulatorio riguardano la prescrizione principalmente di i-ACE in n=24 pazienti (4,1%), betabloccanti in n=42 (7,1%), calcio-antagonisti in n=28 (4,7%) e diuretici in n=90 (15,3%).

Inoltre, sono stati prescritti i nuovi anti-coagulanti orali in n=25 pazienti (4,2%) e farmaci riducenti colesterolo LDL in n=25 (4,2%).

I dati relativi ai vari trattamenti sono stati analizzati anche per fascia d'età, come visibile alla figura 6.

Dunque, su 234 pazienti è stata effettuata un'ottimizzazione della terapia in atto.

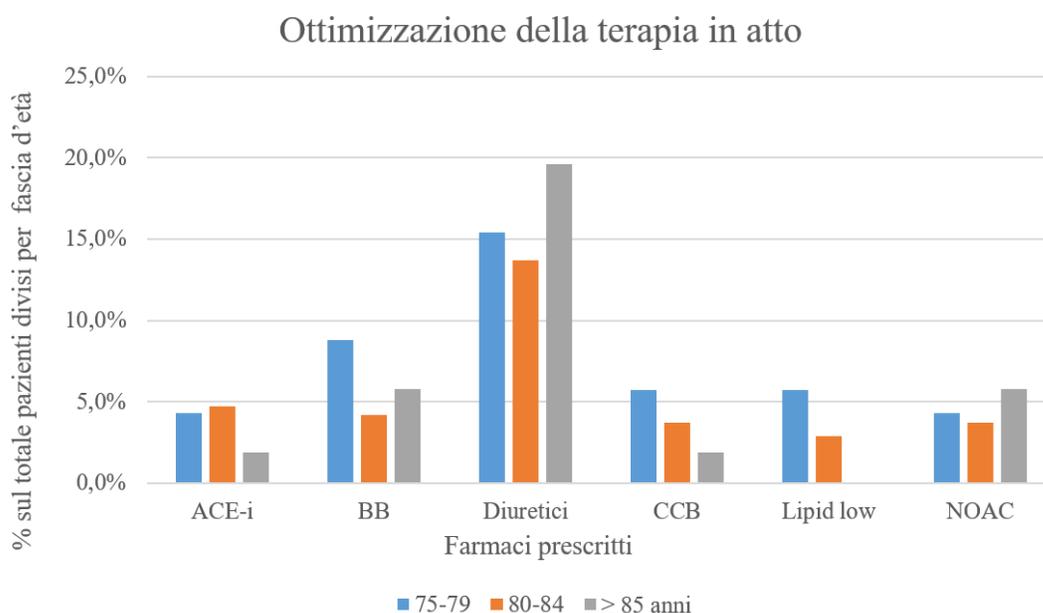


Figura 6: Ottimizzazione della terapia cardiologica. ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitors, BB:betabloccanti, CCB: calcium channel blockers, Lipid low: statine/ezetimibe, NOAC:no-vitamin K oral anti-coagulants.

6. Discussione

Per quanto riguarda la descrizione quantitativa del gruppo di pazienti presi in esame, i numeri della popolazione anziana che necessita di cure oncologiche e di osservazione cardiologica sono elevati, e sono destinati a crescere sempre di più.

Gli anziani rappresentano dunque una grande parte dei pazienti oncologici, ma nonostante ciò rimangono sotto-rappresentati nei trials clinici [9].

Dai rapporti emerge che i pazienti anziani rappresentano circa il 22% dei pazienti arruolati negli studi clinici di fase II [1].

Spesso dunque risulta difficile la decisione sulla terapia oncologica da intraprendere, perchè mancano linee guida a riguardo e più in generale sono scarsi i dati sull'impatto degli interventi diagnostici e terapeutici, che sono particolarmente importanti per i pazienti più anziani, come qualità della vita, funzione fisica e mantenimento dell'indipendenza. [27]

Nello studio condotto da Basso emerge come solo il 39,3% dei pazienti da lui analizzati vengano trattati con terapie definite "elderly-friendly", mentre la maggioranza viene trattata con terapie potenzialmente ad elevato rischio cardio-tossico; dal nostro studio emerge che il 51,5% dei pazienti sia stato trattato con terapie considerate ad alto rischio, dunque un numero elevato di pazienti. [9]

Dal punto di vista invece descrittivo, mentre i problemi CV pre-esistenti in anamnesi sono relativamente poco rappresentati (223 pazienti su 590), più preoccupanti sono invece i fattori di rischio cardiovascolare, soprattutto ipertensione arteriosa e fumo (figura 3).

I molteplici fattori di rischio legati all'età da un lato limitano l'inserimento di pazienti anziani in trials clinici [1], e dall'altro possono influire sull'outcome del paziente e sulla sua sopravvivenza.

La Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Cardio-Oncology Study Group e International Cardio-Oncology Society hanno collaborato recentemente per evidenziare l'importanza della stratificazione del rischio che precede la scelta chemioterapica.

Ciò consente di stratificare i pazienti in basso, medio, alto e molto alto rischio, con l'obiettivo di ottimizzare la gestione delle malattie cardiovascolari pre-esistenti e dei fattori di rischio CV modificabili con l'obiettivo di ridurre il rischio di complicanze CV durante e dopo il trattamento del cancro [24].

Tra i pazienti che abbiamo analizzato, 99 (16,7%) avevano tre o più fattori di rischio e 491 (83,2%) fino a due; questi possono avere un contributo additivo o sinergico al rischio CV della terapia oncologica (figura 3).

Lyon nel suo studio stratifica il rischio CV in base all'età, ai fattori di rischio e alla diversa terapia utilizzata, evidenziando come il fattore età influisca già di per sé ad aumentare il rischio CV correlato al trattamento, indipendentemente da altri fattori co-esistenti (Tabelle 2-3-4 dello studio [24]).

Anche comorbidità come angina, insufficienza cardiaca e coronaropatia influiscono notevolmente sul rischio CV post-trattamento, e in generale il rischio di cardio-tossicità futura per ciascuno dei gruppi di rischio può essere considerato come segue: rischio basso > 2%, rischio medio 2–9%, rischio alto 10–19%, rischio molto alto \geq 20% [24].

I tumori prevalenti tra i nostri pazienti ricalcano i dati statistici, con una maggiore prevalenza di carcinoma della mammella e della prostata (grafico 2).

Per quanto riguarda le malattie CV pre-esistenti, il 2,2% presentava scompenso, di cui 11 pazienti con HFpEF, che si sviluppa soprattutto negli individui anziani, infatti la prevalenza cresce in maniera esponenziale con l'età: meno dell'1% sino a 60 anni e fino al 20% dopo gli 80 anni [20] [13]; il 12,7% presentava FA, in accordo con i dati del Progetto FAI, che rileva come in Italia dal 3% (in fascia 65 – 69 anni) fino al 16,1% (in fascia \geq 85 anni) presenti FA [21].

In generale, la popolazione presa in esame presentava nel 56,1% comorbidità cardiovascolari (figura 4), una percentuale che risulta più alta in comparazione alla prevalenza nella popolazione generale individuata in letteratura [28].

Dal nostro studio emerge come si siano verificati n=71 eventi cardio-vascolari post-terapia oncologica, dunque il 27,1% su 262 pazienti (coloro che hanno effettuato almeno due visite), di cui n=22 casi di scompenso cardiaco, n=16 casi di riduzione della FE, n=19 casi di FA, n=9 casi di TEP e n=5 casi di IMA (grafico 5).

Rispetto ai problemi CV pre-esistenti, si è verificato un aumento del rischio di scompenso cardiaco e di riduzione della FE, mentre eventi quali infarto e coronaropatia risultano essere meno rappresentati nella popolazione post-chemioterapia, nonostante il grande numero di cardiopatici in

partenza.

Infatti, in letteratura diversi sono gli studi che vedono lo scompenso cardiaco come principale effetto cardio-tossico della terapia oncologica.

Dallo studio condotto da Salz su un numero molto alto di sopravvissuti al LNH emerge come ci sia un rischio aumentato del 42% rispetto alla popolazione generale di insufficienza cardiaca, e inoltre i sopravvissuti con fattori di rischio cardiovascolare avevano un rischio maggiore di insufficienza cardiaca rispetto a quelli che non ne avevano [28].

In particolare, l'utilizzo di Trastuzumab, soprattutto in pazienti anziani, aumenta il rischio di CHF rispetto alla popolazione sana [11].

Anche i casi di TEP registrati sono da tenere in considerazione, essendosi verificati n=9 casi in un tempo di follow-up relativamente limitato.

Le terapie che sono state introdotte risultano essere mirate a correggere i fattori di rischio modificabili: ipertensione, eventi trombotici e rischio aterosclerotico.

Nonostante la terapia volta a diminuire il colesterolo nei pazienti di età superiore ai 65 anni riduca il rischio di eventi cardiovascolari maggiori del 19% [20], nel nostro studio solo a 25 pazienti è stata prescritta tale terapia, e da notare è come nessun paziente di età ≥ 85 anni sia stato trattato; all'aumentare della fascia d'età, si è preferito usare meno statine ed ezetimibe.

Per quanto concerne i target pressori da mantenere nell'anziano, questi sono ancora controversi. Le linee guida più recenti hanno suggerito un obiettivo di trattamento di 130/80mmHg nei pazienti di età superiore ai 65 anni; tuttavia, per raggiungere questo obiettivo è necessario considerare altri fattori. [5]

Per quanto riguarda la prescrizione di i-ACE, Betabloccanti e Calcio antagonisti non ci sono importanti differenze tra le varie fasce d'età, mentre i diuretici sono stati prescritti in un numero elevato di pazienti, e soprattutto tra i pazienti di età ≥ 85 anni.

Importante è anche la prevenzione di eventi tromboembolici, il cui rischio aumenta con l'età, allettamento e diagnosi di cancro [23]. Tra i nostri pazienti i NOAC sono stati prescritti a 25 pazienti, soprattutto nella fascia d'età 75-79 anni (grafico 6).

7. Conclusioni

Da questo studio emerge dunque come il numero di pazienti anziani che necessitano di cure oncologiche sia elevato, e destinato a crescere sempre di più.

I pazienti visitati presso l'ambulatorio di cardio-oncologia dell'IRCCS San Martino-IST di Genova, risultano essere pazienti con una prevalenza elevata di fattori di rischio, spesso multipli, e in una percentuale più bassa presentano diverse comorbidità cardiovascolari associate.

Di fondamentale importanza risulta essere la stratificazione del rischio CV pre-trattamento, poichè un numero elevato di pazienti presenta fattori di rischio che, in aggiunta all'età avanzata, concorrono ad aumentare il rischio CV relazionato alla terapia oncologica.

Un'accurata stratificazione permetterebbe inoltre di personalizzare la terapia, cercando di ottenere il miglior risultato in termini di efficacia anti-tumorale, sopravvivenza e benessere.

Dai dati emerge come l'attitudine del nostro centro sia quella di visitare meno frequentemente i pazienti (ricordiamo infatti una media di visite per paziente di 1,6 volte), e di dare indicazioni mirate alla prevenzione cardio-vascolare, agendo sui fattori di rischio modificabili e inserendo le terapie più adeguate soprattutto per la gestione dell'ipertensione, dislipidemie ed eventi tromboembolici.

Emerge dallo studio come una collaborazione strutturata tra ematologi/oncologi e cardiologo, permette di non utilizzare un sotto-trattamento nei pazienti anziani oncologici per paura di un'aumentata cardio-tossicità.

8. Legenda

ADL: Activities of Daily Living
ASCO: American Society of Clinical Oncology
BPCO: Broncopneumopatia cronico ostruttiva
CHF: Congestive Heart Failure
CV: Cardiovascolare
CVD: Cardiovascular Diseases
CT: Chemioterapia
ECG: Elettrocardiogramma
FA: Fibrillazione atriale
FDRCV: Fattori di rischio cardiovascolari
HL: Hodgkin Linfome
HFpEF: Heart Failure preserved ejection fraction
i-ACE: Inibitori dell'Enzima di conversione dell'Angiotensina
IADL: Instrumental Activities of Daily Living
IMA: Infarti miocardico acuto
LDL: Low Density Lipoprotein
LNH: Linfome no Hodgkin
LVD: Left Ventricular Disease
LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction
MRCC: Metastatic renal cell carcinoma
MUGA: Multiple Gate Acquisition Scan
PN: Peptide Natriuretico
RIHD: Radioterapy Induced Heart Disease
ROS: Reactive Oxygen Species
RT: Radioterapia
SC: Scopenso Cardiaco
SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterone
TEV: Tromboembolismo Venoso
TEP: Tromboembolia polmonare
TKI: Inibitori delle Tirocin Kinasi

9. Bibliografia

Riferimenti bibliografici

- [1] Aapro, M. S., C.-H. Köhne, H. J. Cohen, and M. Extermann (2005, March). Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. *The Oncologist* 10(3), 198–204.
- [2] Adams, M. J., S. R. Lipsitz, S. D. Colan, N. J. Tarbell, S. T. Treves, L. Diller, N. Greenbaum, P. Mauch, and S. E. Lipshultz (2004, August). Cardiovascular Status in Long-Term Survivors of Hodgkin’s Disease Treated With Chest Radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 22(15), 3139–3148.
- [3] AIOM. Libro Bianco 2020.
- [4] Aleman, B. M. P., A. W. van den Belt-Dusebout, M. L. De Bruin, M. B. van ’t Veer, M. H. A. Baaijens, J. P. d. Boer, A. A. M. Hart, W. J. Klokman, M. A. Kuenen, G. M. Ouwens, H. Bartelink, and F. E. van Leeuwen (2007, March). Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 109(5), 1878–1886.
- [5] Alsarah, A., O. Alsara, and G. Bachauwa (2019, March). Hypertension Management in the Elderly: What is the Optimal Target Blood Pressure? *Heart Views: The Official Journal of the Gulf Heart Association* 20(1), 11–16.
- [6] Armenian, S. H., C. Lacchetti, A. Barac, J. Carver, L. S. Constone, N. Denduluri, S. Dent, P. S. Douglas, J.-B. Durand, M. Ewer, C. Fabian, M. Hudson, M. Jessup, L. W. Jones, B. Ky, E. L. Mayer, J. Moslehi, K. Oeffinger, K. Ray, K. Ruddy, and D. Lenihan (2017, March). Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 35(8), 893–911.
- [7] Armstrong, G. T., K. C. Oeffinger, Y. Chen, T. Kawashima, Y. Yasui, W. Leisenring, M. Stovall, E. J. Chow, C. A. Sklar, D. A. Mulrooney, A. C. Mertens, W. Border, J.-B. Durand, L. L. Robison, and L. R. Meacham (2013, October). Modifiable Risk Factors and Major Cardiac Events Among Adult Survivors of Childhood Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 31(29), 3673–3680.
- [8] Aslam, S. and T. Eisen (2013, November). Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: latest results and clinical implications. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 5(6), 324–333.

- [9] Basso, U., S. Tonti, C. Bassi, A. Brunello, L. M. Pasetto, D. Scaglione, C. Falci, M. Beda, S. M. L. Aversa, M. Stefani, E. Castegnaro, F. Tamellini, and S. Monfardini (2008, May). Management of Frail and Not-Frail elderly cancer patients in a hospital-based geriatric oncology program. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 66(2), 163–170.
- [10] Brunello, A., U. Basso, C. Pogliani, C. Ghiotto, H. Koussis, F. Lumachi, M. Iacobone, L. Vamvakas, S. Monfardini, and A. Jirillo (2005, August). Adjuvant chemotherapy for elderly patients (70 years) with early high-risk breast cancer: a retrospective analysis of 260 patients. *Annals of Oncology* 16(8), 1276–1282.
- [11] Chavez-MacGregor, M., N. Zhang, T. A. Buchholz, Y. Zhang, J. Niu, L. Elting, B. D. Smith, G. N. Hortobagyi, and S. H. Giordano (2013, November). Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31(33), 4222–4228.
- [12] Cheng, H. and T. Force (2010, January). Molecular Mechanisms of Cardiovascular Toxicity of Targeted Cancer Therapeutics. *Circulation Research* 106(1), 21–34.
- [13] Corrao, G., A. Ghirardi, B. Ibrahim, L. Merlino, and A. P. Maggioni (2014, July). Burden of new hospitalization for heart failure: a population-based investigation from Italy. *European Journal of Heart Failure* 16(7), 729–736.
- [14] Curigliano, G., D. Cardinale, S. Dent, C. Criscitiello, O. Aseyev, D. Lenihan, and C. M. Cipolla (2016, July). Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 66(4), 309–325. Publisher: American Cancer Society.
- [15] Deitcher, S. R. and M. P. V. Gomes (2004, August). The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer* 101(3), 439–449.
- [16] Dent, S., P. Liu, C. Brezden-Masley, and D. Lenihan (2015). Cancer and Cardiovascular Disease: The Complex Labyrinth. *Journal of Oncology* 2015, 1–2.
- [17] Dewdney, A., D. Cunningham, Y. Barbachano, and I. Chau (2012, May). Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcome in the BOXER study, a phase II study of capecitabine, oxaliplatin (CAPOX) plus bevacizumab as peri-operative treatment in 45 patients

- with poor-risk colorectal liver-only metastases unsuitable for upfront resection. *British Journal of Cancer* 106(11), 1718–1721.
- [18] Eriksson, F., G. Gagliardi, A. Liedberg, I. Lax, C. Lee, S. Levitt, B. Lind, and L.-E. Rutqvist (2000, May). Long-term cardiac mortality following radiation therapy for Hodgkin’s disease: analysis with the relative seriality model. *Radiotherapy and Oncology* 55(2), 153–162.
- [19] Heidenreich, P. A., S. L. Hancock, R. H. Vagelos, B. K. Lee, and I. Schnittger (2005, November). Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *American Heart Journal* 150(5), 977–982.
- [20] Horodinschi, R.-N., A. M. A. Stanescu, O. G. Bratu, A. Pantea Stoian, D. G. Radavoi, and C. C. Diaconu (2019, October). Treatment with Statins in Elderly Patients. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 55(11), E721.
- [21] Inzitari, D. Progetto FAI.
- [22] Kalay, N., E. Basar, I. Ozdogru, O. Er, Y. Cetinkaya, A. Dogan, A. Oguzhan, N. K. Eryol, R. Topsakal, A. Ergin, and T. Inanc (2006, December). Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 48(11), 2258–2262.
- [23] Lopez-Picazo Ferrer, J. J., I. Vidal-Abarca Gutiérrez, and A. B. Moreno López (2020, August). [Prevention of thromboembolic disease in elderly patients admitted to medical wards]. *Journal of Healthcare Quality Research* 35(4), 209–215.
- [24] Lyon, A. R., S. Dent, S. Stanway, H. Earl, C. Brezden-Masley, A. Cohen-Solal, C. G. Tocchetti, J. J. Moslehi, J. D. Groarke, J. Bergler-Klein, V. Khoo, L. L. Tan, M. S. Anker, S. von Haehling, C. Maack, R. Pudil, A. Barac, P. Thavendiranathan, B. Ky, T. G. Neilan, Y. Belenkov, S. D. Rosen, Z. Iakobishvili, A. L. Sverdlov, L. A. Hajjar, A. V. S. Macedo, C. Manisty, F. Ciardiello, D. Farmakis, R. A. de Boer, H. Skouri, T. M. Suter, D. Cardinale, R. M. Witteles, M. G. Fradley, J. Herrmann, R. F. Cornell, A. Wechelaker, M. J. Mauro, D. Milojkovic, H. de Lavallade, F. Ruschitzka, A. J. S. Coats, P. M. Seferovic, O. Chioncel, T. Thum, J. Bauersachs, M. S. Andres, D. J. Wright, T. López-Fernández, C. Plummer, and D. Lenihan (2020, November). Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of

- the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European Journal of Heart Failure* 22(11), 1945–1960.
- [25] Printezi, M. I., L. I. E. Yousif, J. A. M. Kamphuis, L. W. van Laake, M. J. Cramer, M. G. G. Hobbelink, F. W. Asselbergs, and A. J. Teske (2022, March). LVEF by Multigated Acquisition Scan Compared to Other Imaging Modalities in Cardio-Oncology: a Systematic Review. *Current Heart Failure Reports*.
- [26] Reddy, P., C. Shenoy, and A. H. Blaes (2017, July). Cardio-oncology in the older adult. *Journal of Geriatric Oncology* 8(4), 308–314.
- [27] Rich, M. W., D. A. Chyun, A. H. Skolnick, K. P. Alexander, D. E. Forman, D. W. Kitzman, M. S. Maurer, J. B. McClurken, B. M. Resnick, W. K. Shen, D. L. Tirschwell, and American Heart Association Older Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council; American College of Cardiology; and American Geriatrics Society (2016, May). Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. *Circulation* 133(21), 2103–2122.
- [28] Salz, T., E. C. Zabor, P. de Nully Brown, S. O. Dalton, N. J. Raghunathan, M. J. Matasar, R. Steingart, A. J. Vickers, P. Svenssen Munksgaard, K. C. Oeffinger, and C. Johansen (2017, December). Preexisting Cardiovascular Risk and Subsequent Heart Failure Among Non-Hodgkin Lymphoma Survivors. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 35(34), 3837–3843.
- [29] Scartozzi, M., E. Galizia, S. Chiellini, R. Giampieri, R. Berardi, C. Pierantoni, and S. Cascinu (2009, February). Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Annals of Oncology* 20(2), 227–230.
- [30] Siegel, R., C. DeSantis, K. Virgo, K. Stein, A. Mariotto, T. Smith, D. Cooper, T. Gansler, C. Lerro, S. Fedewa, C. Lin, C. Leach, R. S. Cannady, H. Cho, S. Scoppa, M. Hachey, R. Kirch, A. Jemal, and E. Ward (2012, July). Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 62(4), 220–241.

- [31] Virani, S. A., S. Dent, C. Brezden-Masley, B. Clarke, M. K. Davis, D. S. Jassal, C. Johnson, J. Lemieux, I. Paterson, I. A. Sebag, C. Simmons, J. Sulpher, K. Thain, P. Thavendiranathan, J. R. Wentzell, N. Wurtele, M. A. Côté, N. M. Fine, H. Haddad, B. D. Hayley, S. Hopkins, A. A. Joy, D. Rayson, E. Stadnick, and L. Straatman (2016, July). Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Canadian Journal of Cardiology* 32(7), 831–841. Publisher: Elsevier.
- [32] Österlund, P., L.-M. Soveri, H. Isoniemi, T. Poussa, T. Alanko, and P. Bono (2011, February). Hypertension and overall survival in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy. *British Journal of Cancer* 104(4), 599–604.