

LA CARDIOPATIA ATTINICA E DA CHEMIOTERAPICI

G. Piovaccari, S. Carigi, D. Grosseto

Dipartimento Malattie Cardiovascolari, ASL di Rimini.

La cardiotossicità dopo chemioterapia e radioterapia antitumorale

L'incidenza del cancro nel mondo continua a crescere costantemente: nel 2008 si contavano 12,7 milioni di pazienti con 7,6 milioni di decessi ¹. Fortunatamente i progressi terapeutici hanno migliorato la prognosi dei tumori trasformandoli da malattia fatale a malattia cronica con prolungamento della sopravvivenza ^{2,3}.

Le antracicline hanno migliorato la prognosi dei bambini con cancro e dei tumori della mammella di oltre il 75% e del 70% rispettivamente.

Sfortunatamente, il miglioramento della sopravvivenza è stato attenuato dall'insorgenza di cardiotossicità acuta, subacuta e tardiva. Oltre il 50% dei pazienti esposti alle antracicline mostra evidente disfunzione cardiaca che può insorgere fino a 20 anni dopo il ciclo di chemioterapia ^{4,5}.

La cardiotossicità è una complicazione comune sia della radioterapia che di molti agenti antitumorali e questa rimane una limitazione importante ed ha un impatto molto forte e negativo sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza globale ⁶. L'incidenza della cardiotossicità è in continua crescita in considerazione del costante incremento del numero dei pazienti trattati con radioterapia, chemioterapici e farmaci biologici (spesso vengono impiegati in associazione ed in dosi progressivamente crescenti e cumulative) ⁷.

La cardiotossicità nella pratica clinica

La predisposizione allo sviluppo della cardiotossicità è multifattoriale e può essere causata da un'interazione fra fattori ambientali e genetici ⁷.

La familiarità per cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco, l'età, il sesso, la dislipidemia, pregresse aritmie, disfunzione di base della contrattilità del ventricolo sinistro e terapie mediche preesistenti, sono correlati ad un ri-

schio aggiuntivo di sviluppare cardi tossicità ^{8,9}. Nelle donne occorre anche considerare la stato pre o post menopausale come ulteriore fattore di rischio nello sviluppo dell'aterosclerosi per la mancanza dell'effetto protettivo ormonale. La cardi tossicità si può manifestare durante o dopo un breve periodo (giorni o settimane) dal trattamento, oppure si rende manifesta dopo un lungo arco di anni ^{10,11}. L'attuale dimensione del problema non è ancora completamente nota poiché studi prospettici che valutano l'incidenza di disfunzione cardiaca sono disponibili solo per pochi farmaci (trastuzumab e lapotinib) ^{12,13}.

La cardi tossicità ha manifestazioni cliniche molto proteiformi: da anomalie sub-cliniche e asintomatiche ad alterazioni della funzione contrattile del ventricolo sinistro fino a fasi di insufficienza cardiaca acuta o Sindrome Coronarica Acuta ¹².

Si può manifestare in modo subacuto, acuto o cronico

L'esordio acuto o subacuto della cardiopatia può essere caratterizzato da anomalie della ripolarizzazione ventricolare e dall'allungamento dell'intervallo Q-T, da aritmie sia sopraventricolari che ventricolari, da una Sindrome Coronarica Acuta e da una Sindrome tipo Peri-Miocardite Acuta; questi eventi clinici possono manifestarsi fino a 2 settimane dopo la conclusione della terapia ¹³.

Le forme cliniche croniche si possono differenziare in due sottogruppi a seconda del modo di esordire clinicamente. Il primo tipo occorre precocemente, entro un anno, mentre il secondo si presenterà dopo oltre un anno dal completamento della terapia. I segni cardiologici tipici sono la disfunzione sistodiastolica del ventricolo sinistro, asintomatica, ma che porterà inevitabilmente ad una grave cardiomiopatia dilatativa e conseguentemente alla morte.

Gli effetti negativi cardiovascolari si possono raggruppare in 5 categorie:

1. danno citotossico diretto del chemioterapico e disfunzione cardiaca sistolica associata;
2. ischemia miocardica;
3. aritmie (in particolare "torsioni di punta", allungamento tratto Q-T);
4. pericardite/miocardite;
5. anomalie della ripolarizzazione ventricolare.

Gli agenti antitumorali più comunemente correlati alla disfunzione contrattile sono: antracicline, anticorpi monoclonali, inibitori della tyrosine-kinase (TKIs), agenti alchilanti ed alfa-interferone.

Gli analoghi delle purine, come il 5-FluoroUracile (5-FU), gli inibitori della topoisomerasi e gli antibiotici antitumorali possono causare ischemia miocardica acuta ¹⁴⁻¹⁶.

Le aritmie cardiache sono correlate all'impiego delle antracicline ed altri agenti che possono causare sia ischemia miocardica che modificazioni metaboliche. Le pericarditi sono state frequentemente riscontrate nei pazienti trattati con ciclofosfamida, citarabina e bleomicina.

Le condizioni dello stato neoplastico di per sé sono associate ad ipercoagulabilità e l'aggiunta di un chemioterapico potrebbe generare un danno vascolare ed aumentare la trombogenicità locale.

Gli inibitori della tyrosine-kinase (TKIs) sorafenib e sunitinib, con effetto antiangiogenico, generano ipertensione arteriosa e cardi tossicità; il bevacizumab, anticorpo contro il fattore di crescita endoteliale (anti-Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) è associato ad ipertensione arteriosa, trom-

boembolismo, emorragia polmonare, edema polmonare o emorragie del tratto digestivo^{17,18}.

La classe dei farmaci antiangiogenetici può anche causare cardiotoxicità, indicata da una riduzione della Frazione d'Eiezione del Ventricolo Sinistro, che nel lungo termine potrà evolvere nello scompenso cardiaco congestizio^{18,19}.

Meccanismi che causano il danno cardiaco e vascolare

L'apparato cardiovascolare presenta numerose strutture che possono essere bersaglio dei chemioterapici: cardiomiociti con funzione contrattile ed attività elettrogenetica, pericardio, sistema di coagulazione e vasi.

I farmaci con azione citostatica, come le antracicline, ciclofosfamide, taxani, fluorouracile, busulfano, cisplatino e bleiomicina, generano un danno miocardico irreversibile poiché è dovuto alla miocitonecrosi (danno di tipo I).

I nuovi antitumorali possono causare ipertensione arteriosa, aritmie, disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco, ma la loro cardiotoxicità sembra essere reversibile e più benigna poiché è associata ad ibernazione e "stunning" delle cellule miocardiche (danno tipo II)^{15,16}.

Effetti diretti sul cuore

Le antracicline causano un incremento del disordine miofibrillare, che è mediato dalla neuregulin I-beta. Inoltre, questi farmaci inducono l'apoptosi mitocondriale e la produzione di radicali liberi, che sembrano rappresentare il principale meccanismo di cardiotoxicità. I radicali liberi causano un danno diretto alle proteine, ai lipidi e al DNA, mentre l'apoptosi dei miociti sembra dipendere dall'incremento dello stress ossidativo causato da questi processi^{20,21}.

Recentemente, è stato proposto che la doxorubicina possa causare cardiotoxicità tramite la sua interazione con la topoisomerasi II-beta²².

La cardiotoxicità potenziale della antracicline è aumentata con l'associazione di trastuzumab. Il bersaglio dello trastuzumab, Erb2/HER2 (recettore del fattore di crescita epidermale, EGFR), è espresso sui cardiomiociti, dove esercita un effetto protettivo sulla funzione cardiaca²³. Sia i recettori HER che i loro ligandi sono presenti nel cuore e la loro attivazione crea una risposta ipertrofica cellulare. Non tutti gli agenti biologici che agiscono sulle proteine ERB producono un danno cardiaco.

Il lapatinib, un inibitore della tyrosine-kinasi che blocca i recettori ErbB1 e ErbB2, risulta avere una cardiotoxicità limitata^{24,25}.

Il 5-FluoroUracile (5-FU) esercita un effetto tossico diretto sull'endotelio vascolare che coinvolge la sintesi endoteliale dell'Ossido Nitrico (NO) e genera spasmo coronarico e vasocostrizione attraverso la protein kinasi C.

Le nuove generazioni di farmaci TKIs, come sorafenib e sunitinib, sono state correlate a cardiotoxicità diretta²⁶⁻²⁸.

Effetti sul sistema coagulativo

È noto che il cancro genera uno stato protrombotico ed il rischio di trombosi appare essere maggiore nei pazienti con metastasi e/o con fattori di rischio preesistenti. Inoltre, la chemioterapia può favorire la coagulazione ematica, che è il precursore degli eventi tromboembolici.

Con l'impiego di agenti inibitori, a largo spettro, dell'angiogenesi, come

la talidomide e la lenalidomide, si sono registrati episodi di grave emorragia e tromboembolismo arterioso. Questi farmaci danneggiano la funzione o l'integrità dell'endotelio vascolare attivando così la cascata coagulativa.

Il tromboembolismo venoso si è mostrato secondario all'impiego di agenti alchilanti, inibitori dell'angiogenesi e TKIs. In particolare, il cisplatino può attivare l'aggregazione piastrinica, aumenta la produzione di trombossano da parte delle piastrine ed attiva la via dell'acido arachidonico nelle piastrine ^{29,30}.

Ipertensione arteriosa

I pazienti trattati con farmaci angiogenici (bevacizumab, sorafenib, sunitib) sviluppano frequentemente ipertensione arteriosa con un meccanismo non completamente chiaro, ma che potrebbe essere correlato all'inibizione VEGF che comporta una riduzione nella produzione di NO, nelle pareti delle arteriole, dovuta al blocco dell'attività della NO sintetasi.

L'Ossido Nitrico è un vasodilatatore naturale, per cui il blocco della sua produzione genera vasocostrizione, aumenta le resistenze vascolari periferiche e conseguentemente la pressione arteriosa ^{31,32}. Inoltre, la riduzione della NO-sintetasi endoteliale può stimolare la produzione dell'inibitore-1 attivato dal plasminogeno (PAI-1), aumentando il rischio di ipertensione arteriosa ³³.

Fibrillazione atriale

Numerosi agenti citostatici come cisplatino, ifosfamide, gemcitabine, melalan, 5-FU, o etoposide, docetaxel, possono causare o favorire l'insorgenza di Fibrillazione Atriale (FA).

L'infiammazione gioca un ruolo molto importante nella carcinogenesi e questo potrebbe spiegare una relazione tra questo fenomeno, la fibrillazione atriale e il cancro. Tra i pazienti con storia di cancro, il 18.3% aveva FA rispetto al 5.6% dei pazienti di controllo. Un incremento di PCR statisticamente significativo fu riscontrato sia nei pazienti con cancro che in quelli con FA. Tuttavia, non è stato dimostrato che il cancro rappresenti un fattore predittivo indipendente di FA ³⁴.

Cardiotossicità della terapia antitumorale convenzionale

Nella tabella I è riassunta l'incidenza del danno cardiaco dovuto ad alcuni chemioterapici.

Antracicline

Le antracicline causano un danno miocardico non ischemico irreversibile ¹⁵. Nelle forme più severe si verifica una disfunzione ventricolare che porterà ad uno scompenso cardiaco progressivo fino alla morte.

La cardiotossicità da antracicline è stata suddivisa in forma acuta, cronica e progressiva, sia con esordio precoce che con attacco tardivo ^{19,21,22}.

La forma acuta interessa <1% dei pazienti immediatamente dopo l'infusione e si manifesta con una riduzione transitoria della contrattilità ventricolare, che generalmente è reversibile.

La forma cronica ad esordio precoce si riscontra nell'1.6-2.1% entro il

Tabella I - Incidenza di cardiotoxicità dovuta alla chemioterapia.

<i>Agenti chemioterapici</i>	<i>Disfunzione ventricolo sinistro</i>	<i>Incidenza (%) Ischemia</i>	<i>Bradycardia</i>
ANTRACICLINE			
Doxorubicina	3-26		
Epirobucina	0.9-3.3		
AGENTI ALCHILANTI			
Ciclofosfamide	7-28		
Ifosfamide	17		
AGENTI ANTIMICROTUBULI			
Docetaxel	2.3-8	1.70	
Paclitaxel		1-5	0.1-31
ANTIMETABOLITI			
Capecitabina		3-9	
Fluorouracile		1-68	

primo anno dopo il trattamento.

La terza forma, ad esordio tardivo, occorre almeno un anno dopo il termine della terapia e coinvolge l'1.6-5% dei pazienti.

Il rischio di cardiotoxicità dipende dalla dose cumulativa: la dose massima tossica di doxorubicina è compresa tra 400-550 mg/m², tuttavia l'epirubicina o idarubicina causano, con minor incidenza, lo scompenso cardiaco.

La disfunzione ventricolare diastolica, generalmente asintomatica e subclinica, può iniziare con una dose cumulativa di doxorubicina di 200 mg/m². Numerosi fattori di rischio, come l'età, la pregressa irradiazione del torace e il concomitante impiego di altri farmaci antitumorali come ciclofosfamide, trastuzumab e taxani, il sesso femminile, una pregressa cardiopatia e l'ipertensione arteriosa, sono stati identificati come cause potenziali di incremento del rischio di cardiotoxicità ^{23,24,35-37}.

Taxani

I taxani agiscono come antitumorali promuovendo la polimerizzazione della tubulina, che provoca una disfunzione dei microtubuli e successiva alterazione dell'attività mitotica cellulare. Un altro possibile meccanismo è un rilascio massivo di istamina ³⁸. Molti casi di cardiotoxicità da paclitaxel presentano bradicardia sinusale sub-clinica, però non raramente compaiono sincopi da blocco atrio-ventricolare o aritmie sopraventricolari o ventricolari. Sono segnalati anche casi di ischemia miocardica; inoltre i taxani potenziano gli effetti cardiotossici delle antracicline aumentando i livelli plasmatici di doxorubicina. Il docetaxel causa minor danno cardiaco rispetto al paclitaxel ³⁸.

Fluoropirimidine

L'effetto collaterale più comune del 5-FluoroUracile (5-FU) è l'ischemia miocardica, che si manifesta clinicamente con quadri di angina pectoris instabile o infarto miocardico acuto. Sono segnalati anche casi con aritmie ed insufficienza cardiaca acuta ³⁹.

È stato documentato che l'infusione continua di alte dosi di 5-FU può

causare eventi cardiaci con un'incidenza del 7.6% ed una mortalità del 2.2%.

Una coronaropatia preesistente aumenta il rischio di eventi coronarici acuti durante la chemioterapia. L'eziologia è tuttora sconosciuta, però la cardiotoxicità sembra secondaria ad una disfunzione endoteliale ed a vasospasmo coronarico. La capecitabina è meno cardiotossica del 5-FU, ma può precipitare in ischemia miocardica acuta ed aritmie ventricolari ⁴⁰.

Ciclofosfamide

Questo farmaco generalmente non causa danni cardiaci rilevanti.

Alte dosi di ciclofosfamide possono però causare pericarditi e miocarditi emorragiche letali. Il meccanismo non è noto.

La ciclofosfamide può generare il danno dopo una dose singola e non a dosi cumulative come succede con le antracicline. I pazienti che in precedenza sono stati trattati con antracicline o con radioterapia del torace hanno un rischio maggiore di tossicità da ciclofosfamide ⁴¹.

Cardiotossicità da farmaci biologici

La tabella II sintetizza l'incidenza di cardiotossicità secondaria all'impiego dei farmaci biologici.

Tabella II - Incidenza di cardiotossicità dovuta ai farmaci biologici.

Farmaci	Disfunzione ventricolare sinistra	Incidenza (%)			Tromboemb.
		Ischemia	Iperensione	QT lungo	
Bevacizumab	1.7-3.0%	0.6-1.5%	4.0-35.0%		3.80
Trastuzumab	2.0-28.0%				
Lapatinib	1.5-2.2%			16%	
Sorafenib		2.7-3.0%	17.0-43.0%		
Sunitinib	2.7-11.0%		5.0-47.0%		

Bevacizumab

Questo farmaco può associarsi a insufficienza cardiaca, tromboembolismo arterioso o venoso e può indurre ipertensione arteriosa severa ^{42,43}.

L'incidenza di scompenso cardiaco varia da 1.7-3% e può essere correlata con un'ipertensione arteriosa ed un'inibizione di VEGF/VEGFR signaling.

Nei trials clinici si è registrata un'incidenza di ipertensione arteriosa severa (grado 3-4) nel 9.2% dei pazienti trattati.

L'ipertensione si sviluppa in qualsiasi fase della terapia ed alcuni dati dimostrano che può essere dose dipendente. In molti pazienti si continua la terapia con bevacizumab, purché siano trattati efficacemente con farmaci ipertensivi ^{44,45}.

L'ipotesi del coinvolgimento del sistema renina-angiotensina da parte dei farmaci anti-VEGF è apparsa indebolita dalla dimostrazione che non si hanno alterazioni dei livelli sierici di catecolamine, renina e aldosterone ⁴⁶.

L'ipertensione arteriosa insorta o peggiorata durante terapia con bevacizumab va trattata secondo le linee guida e frequentemente sono necessari più farmaci associati per avere un buon controllo pressorio.

Le manifestazioni tromboemboliche come infarto miocardico, ictus o embolia polmonare sono infrequenti ma letali⁴⁷.

Queste complicanze sono state riportate nel 3.8% dei pazienti trattati. I pazienti di età ≥ 65 o con pregressi eventi tromboembolici sono a maggior rischio. Questi eventi clinici generalmente si manifestano durante la terapia e mediamente dopo 3 mesi dall'inizio della stessa; sembra che non ci sia correlazione con la dose impiegata.

Con la comparsa di effetti collaterali gravi, la terapia con bevacizumab va sospesa. I meccanismi che causano trombosi arteriosa non sono chiariti. I farmaci antineoplastici interferiscono con la cascata coagulativa tramite un danno dell'intima vasale e delle interconnessioni delle cellule endoteliali, causando emorragie. L'ipertensione associata a questi farmaci antiangiogenici genera ipertrofia e poi insufficienza delle miofibrille.

Infine, anche la fibrillazione atriale può essere precipitata da questi trattamenti anticancro.

I farmaci anti-VEFG riducono la capacità rigenerativa delle cellule endoteliali in risposta ad eventi traumatici, determinando la disfunzione endoteliale che può essere alla base dei successivi eventi trombotici. Infine, si ha anche una riduzione di NO e prostaciclina, che potrebbero essere alla base del rischio tromboembolico⁴⁷.

Trastuzumab

Circa un terzo dei pazienti trattati con trastuzumab potrebbe sviluppare cardiomiopia dilatativa. Questa cardiotossicità non è dose dipendente e spesso è reversibile con la sospensione della terapia⁴⁸.

L'incidenza di disfunzione cardiaca varia dal 2-7% quando il trastuzumab è in monoterapia, mentre può essere 2-3% quando viene associato a paclitaxel e sale al 27% se è in combinazione con antraciclina e ciclofosfamide^{49,50}.

I pazienti con i classici fattori di rischio cardiovascolare (fumo di sigaretta, ipertensione, dislipidemia, diabete ed obesità) sono più predisposti alla cardiotossicità da trastuzumab. La cardiotossicità causata da trastuzumab è secondaria all'inibizione dell'ErbB2 signaling dei cardiomiociti umani, con conseguente interferenza con la crescita normale, riparazione e sopravvivenza dei cardiomiociti^{51,52}.

Lapatinib

Questo è un inibitore della Tyrosine-Kinase (TKI) che ha come bersaglio i recettori HER2 e HER1/EGFR ed è efficace contro il cancro positivo a HER2p95.

Il lapatinib sembra avere un'incidenza bassa di scompenso cardiaco o altri segni di cardiotossicità⁵³. Un recente trial con 3.689 pazienti trattati con lapatinib ha registrato uno 0.2% di scompenso cardiaco. L'incidenza di complicanze cardiovascolari aumentava nei pazienti che in precedenza erano stati trattati con antracicline o trastuzumab. È stato identificato un rischio di allungamento del tratto QT, in particolare nei pazienti con cancro avanzato e che ri-

cevano contemporaneamente altri farmaci.

I fattori di rischio per il QTC lungo sono: il sesso femminile, l'età avanzata, l'ischemia/infarto miocardico, lo scompenso cardiaco, gli squilibri elettrolitici, la bradicardia e altri farmaci. Per questo è necessario il monitoraggio periodico dell'ECG e qualora si registri un allungamento del tratto QT si dovrà ridurre la dose o sospendere il lapatinib ⁵⁴.

Sorafenib

L'incidenza di disfunzione cardiaca associata a sorafenib è più bassa di quella del sunitinib ed è reversibile e trattabile con le terapie specifiche.

L'ipertensione arteriosa si riscontra nel 17-43% dei pazienti dei trials clinici; molto variabile è l'incidenza di ipertensione maligna. L'ipertensione arteriosa può essere attribuita ad inibizione dei recettori VEGF. Nel 2.9% dei pazienti si è registrato un infarto miocardico acuto ⁵⁵.

Sunitinib

Questo farmaco biologico agisce contemporaneamente contro la proliferazione delle cellule tumorali grazie al fatto che sia la proliferazione cellulare e la neoangiogenesi sono spesso determinate da una mutazione della tyrosine kinasi ⁵⁶.

Una proporzione considerevole di pazienti trattati con sunitinib sviluppa ipertensione, disfunzione ventricolare e altri eventi cardiaci.

In un trial di confronto fra sunitinib ed interferone in pazienti con metastasi da tumore renale si è registrata un'incidenza del 10% di riduzione della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro nei pazienti nel braccio trattato con sunitinib. Con la riduzione della dose o la sospensione del farmaco il danno miocardico risultò reversibile.

Lo scompenso cardiaco si può sviluppare da 22 giorni a 27 settimane dopo l'inizio della terapia ⁵⁷. Circa l'8-15% dei pazienti trattati con sunitinib sviluppano scompenso cardiaco congestizio mentre altri vanno incontro a disfunzione ventricolare sinistra asintomatica.

I pazienti con anamnesi positiva per pregressa malattia coronarica, scompenso cardiaco o trattati in precedenza con antracicline, hanno un rischio maggiore di cardiotoxicità e perciò dovrebbero essere attentamente monitorati. I meccanismi specifici che causano questi danni sono sconosciuti. Sunitinib inibisce numerosi recettori dei fattori di crescita come VEGFR, PDGFRs, RET promuovendo l'apoptosi ^{57,58}. Nei trials clinici si è registrata un'incidenza di ipertensione arteriosa del 5-24% (di grado 3 nel 2-8%) ^{58,59}.

Diagnosi e monitoraggio della cardiotoxicità

Tutti i pazienti candidati alla chemioterapia devono essere sottoposti ad una valutazione cardiologica molto dettagliata anche se solo un piccolo sottogruppo di questi potrà incorrere in complicanze cardiovascolari. L'identificazione precoce dei pazienti ad alto rischio permette all'oncologo di pianificare una strategia terapeutica antineoplastica personalizzata ⁶⁰.

Stratificazione precoce del rischio

L'elettrocardiogramma basale permette di rilevare anomalie della conduzione o della ripolarizzazione ventricolare, ipertrofia ventricolare^{61,62}.

Con l'ecocardiogramma si valuta principalmente la Frazione d'Eiezione (FE) ventricolare sinistra, che rappresenta uno dei più importanti fattori predittivi della prognosi: la FE può essere determinata anche angiograficamente con Radionuclidi e comunque la metodica di imaging più precisa e sicura appare la Risonanza Magnetica Nucleare Cardiaca che, in considerazione di ovvie difficoltà organizzative, viene riservata solo a casi selezionati (per esempio difficoltà tecniche ad ottenere un ecocardiogramma diagnostico). Essa consente non solo di valutare con esattezza volumi e funzione sistolica biventricolare ma di aggiungere il dato della caratterizzazione tissutale (fibrosi, edema e più recentemente dati derivanti dal T1 mapping) che potrebbe fornire ulteriori informazioni nella diagnosi precoce della cardi tossicità^{63,64}.

La valutazione della contrattilità ventricolare è fondamentale prima di iniziare la chemioterapia nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare come l'età >60 anni, una pregressa cardiopatia ed una precedente irradiazione del mediastino. Un'ulteriore valutazione della FE è raccomandata dopo la somministrazione di metà della dose terapeutica pianificata per quel farmaco: dopo una dose cumulativa di 300 mg/m² di doxorubicina, 450 mg/m² di epirubicina o dopo una dose cumulativa di 240 mg/m² di doxorubicina o 360 mg/m² di epirubicina nei pazienti di età >60 anni. Il monitoraggio ecocardiografico della FE va riprogrammato a 3-6-12 mesi dopo il completamento del ciclo chemioterapico.

Un calo della FE $\geq 20\%$ rispetto al basale o un valore assoluto <50% richiedono un'immediata rivalutazione della posologia del farmaco o la sua sospensione.

Sempre nel campo ecocardiografico, metodiche più recenti quali il doppler tissutale (TDI), e l'ecocardiografia da stress sono state studiate come possibili metodiche aggiuntive nella diagnosi precoce di cardi tossicità⁶⁵⁻⁶⁷.

Attualmente sono valutati i biomarkers come la troponina I e il BNP (B-Type Natriuretic Peptide) per individuare una cardi tossicità in fase precoce.

I biomarkers potrebbero fornire informazioni importanti riguardanti la patogenesi dell'insufficienza cardiaca o nel monitoraggio della terapia. L'incremento delle varie isoforme di troponina può essere utile nell'identificare un danno a livello delle miofibrille e dei cardiomiociti^{68,69}.

I dosaggi seriati della troponina I e del BNP sono semplici, ripetibili e meno costosi di un ecocardiogramma, la cui interpretazione peraltro è dipendente anche dall'esperienza dell'operatore. Tuttavia, questi markers al momento non risultano attendibili nell'individuare la cardi tossicità indotta da agenti terapeutici non-classici o per intercettarla in fase precoce^{70,71}.

Prevenzione e trattamento della cardi tossicità

La tabella III riassume le terapie indicate nel trattamento della cardi tossicità. Tutti i pazienti sottoposti a terapia antitumorale devono essere trattati per ridurre i fattori di rischio cardiovascolare come l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, l'interruzione del fumo e modificazioni dello stile di vita⁷².

Tabella III - Trattamento della cardi tossicità.

<i>Cardiotossicità</i>	<i>Terapia</i>	<i>Risultati</i>
<i>Scompenso cardiaco</i>	ACE inibitori/Sartani Beta-bloccanti	Remodeling positivo: recupero funzione ventricolare, miglioramento sopravvivenza ^{71,72}
<i>Iperensione arteriosa</i>	ACE inibitori/Sartani	Prevenzione proteinuria ⁷¹
<i>Cardiomiopatia</i>	ACE-inibitori	Proteggono e rallentano la progressione del danno miocardico ³⁵
<i>Disfunzione ventricolare</i>	ACE-inibitori (Enalapril); Beta-bloccanti (Carvedilolo)	Preservare o recuperare completamente o parzialmente la funzione sistolica ventricolare
<i>Tromboembolismo</i>	Terapia anticoagulante con Warfarin o Eparina a basso peso molecolare	Recupero della funzione endoteliale normale

Nei pazienti, anche asintomatici, che mostrano segni di disfunzione ventricolare sinistra dopo terapia con antracicline è necessario instaurare una terapia cardioattiva ⁷³.

Le Linee Guida attuali suggeriscono l'impiego combinato di ACE-inibitori (o inibitori dell'Angiotensina II) e beta-bloccanti ⁷⁴.

L'aggiunta di "cardioprotettori" come il dexrazoxane è limitata solo ai pazienti adulti con cancro della mammella che hanno ricevuto una dose di doxorubicina >300 mg/m² o di epirubicina >540mg/m².

Un follow-up cardiovascolare è necessario ogni 6-12 settimane durante la terapia e poi a 3-6-12 mesi dopo la conclusione della chemioterapia ⁷³.

Nei pazienti trattati ad un'età >15 anni con una dose cumulativa >240 mg/m² di doxorubicina e >360 mg/m² di epirubicina dovrà essere rivalutata la funzione cardiaca 4 e 10 anni dopo il termine della terapia.

Il Sistema Renina-Angiotensina (RAS) potrebbe rivestire un ruolo importante nella genesi della vasocostrizione e conseguente ipertensione arteriosa e questo giustifica l'impiego dei farmaci ACE-inibitori, che con il loro meccanismo d'azione appaiono la miglior strategia terapeutica per trattare l'ipertensione indotta da bevacizumab con la sua inibizione angiogenica ^{75,76}.

Conclusioni

I pazienti con tumore che ricevono chemioterapia o terapia molecolare mirata e che sono a rischio di sviluppare cardi tossicità devono essere trattati come i pazienti cardiopatici. Occorre standardizzare un approccio multidisciplinare per garantire un trattamento efficace sia del tumore che della cardi tossicità. Una recente metanalisi mostra che l'impiego profilattico di dexrazoxane, statine, beta-bloccanti ed ACE-inibitori riduce significativamente le complicanze tardive.

Con il dexrazoxane si riducono gli eventi cardiaci del 65%; del 69% con i beta-bloccanti, del 69% con le statine e dell'89% con gli ACE-inibitori ^{77,78}.

Lo studio randomizzato OVERCOME (Prevention of Left Ventricular Dy-

sfunction During Chemiotherapy) ha mostrato che la terapia combinata con enalapril e carvedilolo può prevenire la disfunzione ventricolare sinistra nei pazienti con emopatie maligne trattate con chemioterapie intensive. Lo studio ha coinvolto 90 pazienti e ha dimostrato che nel gruppo trattato si aveva un endpoint combinato di morte o scompenso cardiaco di 6.7% rispetto al 22% del gruppo di controllo ($p=0.036$) e di morte, scompenso cardiaco o frazione d'eiezione finale $<45\%$ nel 67% rispetto al 24.4% dei pazienti non trattati ($p=0.02$)⁷⁸.

Un altro piccolo studio randomizzato (45 pazienti) ha mostrato che il nebivololo 5 mg/die è stato in grado di migliorare la frazione d'eiezione e ridurre i livelli di N-terminal pro BNP.

Sono tuttora in corso ulteriori trial per valutare l'efficacia di ACE inibitori (come il perindopril), di beta-bloccanti (come metoprololo e bisoprololo) e di sartani (come il candesartan) nella prevenzione della cardiotoxicità (MANTICORE 101-Breast trial e PRADA trial)^{79,80}.

La cardiotoxicità dopo radioterapia

L'introduzione della radioterapia nell'armamentario delle terapie impiegate nel trattamento delle neoplasie maligne toraciche ha portato a miglioramenti significativi della prognosi dei pazienti in fase precoce del tumore della mammella, del linfoma di Hodgkin, in misura minore nel cancro polmonare ed in altre forme maligne coinvolgenti il torace.

Parallelamente si è registrata la comparsa di un nuovo spettro di malattie cardiovascolari secondarie dal danno causato dalla terapia radiante. Numerosi studi hanno mostrato che questi pazienti hanno un rischio aumentato di malattia coronarica, insufficienza cardiaca, valvulopatie, blocchi atrio-ventricolari, malattie del pericardio e morte improvvisa^{81,82}.

Epidemiologia

La tabella IV riporta l'incidenza di mortalità dopo radioterapia del linfoma di Hodgkin. In seguito al miglioramento della sopravvivenza di molti tipi di tumore mediastinico, le sequele del danno cardiaco indotto dalla radioterapia si possono manifestare clinicamente a distanza di molti anni.

Attualmente le malattie cardiovascolari sono la causa più frequente di morte dei pazienti curati con radioterapia, tanti anni prima, per linfoma di Hodgkin e cancro della mammella.

Nel lungo periodo, il beneficio della radioterapia può essere parzialmente annullato dalle complicazioni cardiache.

Gli effetti tardivi dell'irradiazione si possono manifestare clinicamente ad un intervallo di tempo che varia da 3 a 29 anni, ma generalmente nella seconda-terza decade dopo il trattamento^{83,84}.

Attualmente le tecniche di radioterapia riducono le dosi erogate ed appaiono sicure ed efficaci nel trattamento della malattia di Hodgkin, tuttavia non è chiaro se abbiano ridotto anche il rischio di complicanze tardive. Saranno perciò necessari periodi di follow-up ancora più lunghi per determinare l'impatto clinico di questi nuovi metodi^{85,86}.

Tabella IV - Rischio Assoluto (AR) e Relativo (RR) di mortalità cardiaca nei sopravvissuti da linfoma di Hodgkin.

Anni dopo il trattamento	Aleman et al. ⁸²		Swerdlow et al. ⁸³	
	RR	AR	RR	AR
5-0	7.7	6.1	1.7	4.6
5-10	7.0	10.6	2.3	10.9
10-15	4.5	10.7	1.9	8.5
15-20	6.8	28.7	4.1	28.9
>20	8.3	53.9	3.1	22.2

Il linfoma di Hodgkin è la forma di cancro più frequente nei giovani adulti, con un'incidenza annuale di 3/100.000. Una diagnosi precoce permette una terapia altamente efficace, con una guarigione ed una sopravvivenza nell'85% dei casi a 5 anni dopo la radioterapia e la chemioterapia impiegata singolarmente o in associazione⁸³.

Le complicanze cardiovascolari tardive sono la causa più frequente, dopo un secondo tumore maligno, richiedente un trattamento terapeutico. Sono responsabili del 25% di mortalità dei pazienti trattati. L'infarto miocardico è la causa più frequente di morte in questo sottogruppo. Il Rischio Relativo (RR) di mortalità cardiaca varia da 2.2 a 12.7 ed il Rischio Assoluto (AR) è compreso fra 9.3 e 28 ogni 10.000 anni/persona di follow-up^{87,88}.

L'incidenza delle cardiopatie post-attiniche varia dal 10 al 30% dopo almeno 10 anni dal trattamento⁸⁹. Molti studi hanno evidenziato che l'incidenza delle cardiopatie aumenta con l'allungamento del follow-up, per cui si registrano più by-pass aorto-coronarici (3.2 volte), PTCA (1.6 volte), defibrillatori impiantabili o pace-maker (1.9 volte), chirurgia valvolare (9.2 volte), chirurgia del pericardio (9.2 volte) e scompenso cardiaco (4.9 volte). Inoltre, l'incremento della morbilità cardiovascolare è accompagnato da un chiaro aumento del rischio di mortalità cardiaca^{87,89}.

Il tumore della mammella è la forma neoplastica più frequente nella donna. Attualmente la chirurgia conservativa della mammella, seguita da radioterapia, è diventata lo standard di cura per molte donne con diagnosi precoce di cancro mammario. La sopravvivenza attuale a 5 anni è del 95%.

Il gruppo Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) ha condotto la più grande metanalisi per valutare l'impatto della radioterapia sulla mortalità da cancro separata da quella di altre cause⁹⁰. Questo studio ha mostrato che in assenza di mortalità da cancro, la sopravvivenza a 20 anni era 69.5% nelle pazienti randomizzate a radioterapia e 73.8% in quelle del gruppo di controllo. La radioterapia riduceva la mortalità annuale per cancro del 13%, ma contemporaneamente aumentava la mortalità per altre cause del 21%⁹⁰.

In un'altra metanalisi si dimostrò un eccesso significativo di mortalità attribuibile a cause cardiovascolari (Odd Ratio 1.27; p=0.0001).

Occorre notare che molti trials impiegavano tecniche radioterapiche che ora sarebbero considerate non-ottimali.

I dati recenti del Dutch Late Effects Breast Cancer Cohort hanno mostrato un significativo incremento della mortalità da malattie cardiovascolari nelle pazienti irradiate rispetto a quelle di controllo, evidenziando un'interazione molto forte tra fumo e radioterapia⁹¹. Inoltre, ci sono dati contraddittori fra il

rischio diverso tra mammella destra e sinistra trattate con radioterapia ⁹². In uno studio retrospettivo di 961 donne si riscontrò che 46 pazienti trattate con radioterapia alla mammella sinistra e 32 in quella destra furono sottoposte a miocardioscintigrafia 12 anni dopo la terapia. Lo studio fu positivo per ischemia miocardica nel 59% delle pazienti con tumore a sinistra e solo nell'8% in quelle trattate nella mammella destra ($p=0.01$) ⁹³. Similmente, in un grande studio comprendente 4.456 donne si riscontrò un incremento significativo del rischio di morte nel lungo termine per cause cardiache tra le pazienti trattate con radioterapia per tumore della mammella sinistra comparate a quelle con sede della malattia a destra ⁹⁴.

Altri studi hanno analizzato la relazione fra radioterapia e malattie cardiovascolari nei pazienti trattati in età pediatrica e nei pazienti con cancro al polmone. Ci sono dati clinici inconfutabili che provano l'associazione fra radioterapia e rischio di malattie cardiovascolari.

Sono stati studiati 4.122 pazienti sopravvissuti al cancro, trattati ad un'età <15 anni e seguiti con un follow-up medio di 27 anni. Si è registrato un incremento significativo della mortalità per cause cardiovascolari rispetto alla popolazione di riferimento ⁹⁵. Il rischio relativo di morte era proporzionale alla dose radiante impiegata (RR da 3 a 25 per dosi da 1-4.9 Gy a >15 Gy rispettivamente) ⁹⁶. Ci sono case reports che riferiscono di giovani pazienti (età 12 anni) morti improvvisamente dopo radioterapia con successivo riscontro autoptico di grave stenosi aterosclerotica del tronco comune della coronaria sinistra. Le lesioni cardiache sono meno comunemente riportate nei pazienti trattati con radioterapia per cancro del polmone poiché molti di questi pazienti (generalmente con tumore non resecabile chirurgicamente) hanno una sopravvivenza molto breve, insufficiente per la comparsa della cardiotossicità tardiva.

Progressi nella sicurezza della radioterapia

La tabella V riassume la relazione fra dose radiante, fattori di rischio e danno cardiaco a distanza. Storicamente, le tecniche di radioterapia per il trattamento dei tumori del mediastino prevedevano alte dosi di radiazioni. Fino agli anni '80 i pazienti con linfoma di Hodgkin erano trattati con dosi di 35-45 Gy mentre negli anni più recenti si è visto che dosi di 30 Gy sono risultate efficaci; attualmente, anche dosi di 20 Gy sono utilizzate in protocolli terapeutici con risultati promettenti.

Tabella V - Fattori di rischio per cardiotossicità post acuta (Jaworski C. et al. ⁸¹).

-
- Dose totale di radiazioni >30-35 GY
 - Dose giornaliera >2 Gy/giorno
 - Area campo irradiato (volume del cuore)
 - Presenza del tumore vicino al cuore
 - Giovane età all'epoca dell'esposizione
 - Tempo trascorso dalla radioesposizione
 - Tipo di sorgente radioattiva (cobalto)
 - Cardiotossicità da chemioterapia (antracicline)
 - Altri fattori di rischio cardiovascolare (diabete, fumo)
 - Tecnica (ridotta la pianificazione TC)
-

Nel cancro della mammella possono essere impiegate dosi di radiazioni di 45-50 Gy quando si ritiene alto il rischio di recidiva locale.

Uno studio riporta che nei sopravvissuti all'Hodgkin con un follow-up di 25 anni dopo la radioterapia mediastinica con dose di 36 Gy si è riscontrata un'incidenza di malattie cardiache del 21%, mentre in quelli trattati con 25 o 20 Gy le cardiopatie erano rispettivamente 6% e 5%⁹⁷.

Nel corso degli anni sono state adottate varie tecniche per ridurre le dosi di radiazioni erogate, limitando la superficie di radioesposizione con schermatura di piombo e contenendo la dose giornaliera a 2 Gy e una dose totale <30 Gy.

L'obiettivo è di ridurre il più possibile la dose di radiazioni senza però compromettere il controllo della malattia nel lungo termine.

Fisiopatologia ed istopatologia del danno cardiaco da radioterapia

La tabella VI sintetizza gli effetti dannosi della radioterapia sul sistema cardiovascolare.

Le radiazioni possono danneggiare tutte le cellule, sia le maligne che le normali e i vasi sanguigni; causano un aumento della permeabilità capillare con dilatazione vasale che porta al caratteristico eritema post-radiazione. Si innesca la cascata infiammatoria che altera le proprietà filtrative dell'endotelio, la membrana basale così si ispessisce e in seguito al depositarsi del collagene genera la fibrosi^{97,98}. La disfunzione endoteliale appare un fattore precipitante lo sviluppo delle sequele a livello cardiaco come risultato di una combinazione fra danno endoteliale, stimolazione dei fattori di crescita e l'eventuale fibrosi. Analogamente a quello che avviene nelle placche ateromasiche, si verifica un'ipoperfusione locale progressiva con trombosi micro-vascolare ed ischemia, con eventuale occlusione dei piccoli vasi e necrosi cellulare.

Le alterazioni istopatologiche tipiche del danno da radiazioni sono la fibrosi diffusa dell'interstizio miocardico e l'occlusione progressiva del lume delle arteriole coronariche.

La terapia radiante diretta al torace (mediastino) coinvolge tutte le componenti strutturali dell'apparato cardiovascolare: pericardio, miocardio, valvole

Tabella VI - Effetti della radioterapia sul cuore.

Vascolari
Malattia coronarica
Disfunzione microvascolare
Strutturale
Valvulopatie
Stenosi e/o insufficienza mitralica
Steno-insufficienza aortica
Malattie del pericardio
Malattia del sistema di conduzione
Miocardio
Disfunzione sistolica e diastolica
Scompenso cardiaco
Cardiomiopatia restrittiva
Fibrosi miocardica

cardiache, arterie coronarie ed il sistema di conduzione elettrico ^{99,100}.

La pericardite è la tipica manifestazione acuta del danno da raggi x, mentre la pericardite cronica costrittiva, la coronaropatia, la cardiomiopatia da disfunzione ventricolare sistolica e diastolica, le valvulopatie e le anomalie elettriche (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare, allungamento del QTc, fibrillazione atriale) possono manifestarsi tardivamente (anni o decenni) dopo il trattamento.

Sono stati identificati diversi fattori di rischio che si associano alla cardiotoxicità da radioterapia e tra questi appaiono molto importanti gli agenti chemioterapici come le antracicline ed il trastuzumab.

Follow-up cardiologico del paziente dopo radioterapia

Occorre implementare una strategia che preveda un follow-up cardiologico a lunga distanza dopo radioterapia di un tumore mediastinico.

Prima di iniziare la radioterapia è necessaria una valutazione cardiologica completa per identificare eventuali fattori di rischio; un ecocardiogramma di base permetterà di escludere valvulopatie o disfunzioni contrattili dei ventricoli.

Da alcuni ricercatori vengono proposti controlli clinici, con ecocardiogramma, a 5 e 10 anni dalla radioesposizione ^{98,99}.

Il dosaggio del BNP e della troponina può risultare utile nell'identificare nella fase preclinica, il danno miocardico post-radioterapia.

Anche il monitoraggio con ECG Dinamico Holter potrebbe identificare aritmie ventricolari.

In alcuni casi può essere necessario uno stress test per slatentizzare un quadro di ischemia miocardica silente ^{100,101}.

Uno screening molto attento andrà pianificato nei giovani pazienti che iniziano un'attività sportiva alcuni anni dopo la radioterapia.

Qualora sia documentata un'aritmia molto specifica sarà necessaria una Risonanza Magnetica Nucleare per evidenziare aree cicatriziali e fibrotiche a livello miocardico come substrato per innescare aritmie ventricolari. Una RMN con gadolinio che mostri un "late enhancement" a livello miocardico può predire scompenso cardiaco, morte improvvisa ed aritmia maligna, per cui può suggerire l'utilità di impiantare un Defibrillatore Automatico ^{102,103}.

La coronarografia con TAC è in grado di identificare e quantificare la malattia ostruttiva coronarica e potrà essere impiegata nei pazienti a rischio intermedio-alto di coronaropatia a distanza dalla radioterapia.

Terapia delle cardiopatie post radioterapia

La pericardite acuta essudativa potrà essere trattata con i farmaci antiinfiammatori non steroidei (ibuprofene) ed acido acetilsalicilico; in caso di tamponamento sarà necessaria la pericardiocentesi percutanea. La pericardiectomia rappresenta la risoluzione delle forme di pericardite costrittiva.

In caso di recidiva frequente di pericardite essudativa andrà esclusa l'origine infettiva, di invasione neoplastica-metastatica o da ipotiroidismo secondario all'irradiazione tiroidea ¹⁰⁴.

Nelle varie forme di malattia coronarica potrà essere impiegata l'angio-

plastica percutanea con stents medicati (per ridurre la ristenosi, che in questi pazienti può essere più frequente rispetto ai pazienti con aterosclerosi) oppure con by-pass aorto-coronarico.

Occorre tener conto che le arterie mammarie, impiegate per la rivascolizzazione coronarica, potrebbero essere fibrotiche o più fragili, espressione del danno da radiazione (in uno studio fu riportato che l'arteria mammaria sinistra risultò utilizzabile solo nella metà dei pazienti) ¹⁰⁵.

Nei danni del sistema di conduzione è necessario ricorrere all'impianto di un pace-maker per blocchi atrio-ventricolari di alto grado e malattia del nodo del seno; nelle aritmie ventricolari maligne si procederà all'impianto del defibrillatore (AICD). In alcuni pazienti con aritmie ventricolari recidivanti può essere programmata una radioablazione transcateretere ¹⁰⁴.

Nelle valvulopatie di grado severo sarà indicata la chirurgia con sostituzione valvolare con protesi poiché in alcune casistiche la terapia conservativa-riparativa non ha mostrato risultati soddisfacenti (necessità di reintervento nel 16% e severa disfunzione precoce in circa un terzo dei casi). In alcuni pazienti con stenosi aortica severa e gravi comorbilità può essere proposta la sostituzione valvolare percutanea (TAVI).

Nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio si adotteranno le terapie classiche: ACE-inibitori, beta-bloccanti, diuretici e antialdosteronici. Nelle forme più gravi si procederà all'impianto di AICD con resincronizzazione ventricolare (CRT) per migliorare la prognosi. Nell'impianto del device (batteria) a volte si dovrà tener conto del danno sottocutaneo post-radiazione, per cui sarà necessario alloggiarlo a livello sottopettorale.

Il trapianto ortotopico di cuore può essere considerato da un team multidisciplinare per i giovani pazienti. La più grande casistica consiste di 9 pazienti che dopo radioterapia furono sottoposti a trapianto cardiaco ^{106,107}. Tre di questi morirono nel periodo perioperatorio, 3 ebbero un secondo cancro e 3 furono complicati da gravi infezioni. A 10 anni di follow-up 5 (56%) erano ancora vivi benché 2 avessero un secondo cancro.

Il trapianto di cuore a causa della terapia immunosoppressiva antirigetto è gravato da un alto rischio di recidiva di cancro.

Conclusioni

La radioterapia del torace, quando somministrata con i protocolli del passato, genera gravi danni cardiaci con un incremento significativo della mortalità cardiovascolare tardiva. Nel follow-up di questi pazienti sarà opportuno valutare non-invasivamente con ecocardiografia e RMN la contrattilità ventricolare, l'anatomia valvolare e del pericardio per identificare precocemente i danni da radiazione e poter instaurare una terapia mirata.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2):69-90
- 2) Sant M, Allemanni C, Santaquilani M, et al. Survival of cancer patients diagnosed

- in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45(6):931-91
- 3) *Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al.* Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(15):1572-82
 - 4) *Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, et al.* Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53(2):94-104
 - 5) *Herbst RS, Bajarin DF, Bleiberg H, et al.* Clinical cancer avances 2005: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening. A report from the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24:190-205
 - 6) *Hong RA, Iimura T, Sumida KN, et al.* Cardio-oncology/oncocardiology. *Clinical Cardiology* 2010; 33(12):733-7
 - 7) *Deng S, Wojnowski L.* Genotyping the risk of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Toxicology* 2007; 7(2):129-34
 - 8) *Mendelsohn M, Karas R.* Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005; 308(5728):1583-7
 - 9) *Raschi E, Vasina V, Ursino MG, et al.* Anticancer drugs and cardiotoxicity: insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacology & Therapeutics* 2010; 125(2):196-218
 - 10) *Dolci A, Dominici R, Cardinale D, et al.* Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *American Journal of Clinical Pathology* 2008; 130(5):688-95
 - 11) *Cardinale D.* A new frontier: cardio-oncology. *Cardiologia* 1996; 41(9):887-91
 - 12) *Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A.* Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2010; 53(2):94-104
 - 13) *Berardi R, Caramanti M, Savini A, et al.* State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies: A literature review. *Critical Rev Oncology- Hematology* 2013; 88:75-86
 - 14) *Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al.* Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99:1232-9
 - 15) *Svoboda M, Poprach A, Dobes S, Kiss I, Vyzula R.* Cardiac toxicity of targeted therapies used in the treatment for solid tumors: a review. *Cardiovascular Toxicology* 2012; 12:191-207
 - 16) *Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, et al.* A reassessment of cardiac toxicity associated with taxol. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 1993; 15:117-30
 - 17) *Reykdal S, Sham R, Kouides P.* Cytarabine-induced pericarditis: a case report and review of the literature of the cardio-pulmonary complications of cytarabine therapy. *Leukemia Research* 1995; 19:141-4
 - 18) *Sereno M, Brunello A, Chiappori A, et al.* Cardiac toxicity: old and new issues in anti-cancer drugs. *Clinical and Translational Oncology* 2008; 10(1):35-46
 - 19) *Harbeck N, Ewer MS, De Laurentiis M, Suter TM, Ewer SM.* Cardiovascular complications of conventional and targeted adjuvant breast cancer therapy. *Annals of Oncology* 2011; 22:1250-8
 - 20) *Sawyer DB, Zuppinger C, Miller TA, Eppenberger HM, Suter TM.* Modulation of anthracycline-induced myofibrillar disarray in rat ventricular myocytes by neuregulin-1beta and anti-erbB2: potential mechanism for trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2002; 105(13):1551-4
 - 21) *Elliott P.* Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Seminars in Oncology* 2006; 33(3 Suppl. 8):S
 - 22) *Ewer MS, Lippman SM.* Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23:2900-2

- 23) *Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE.* Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *British Journal of Haematology* 2005; 131:561-78
- 24) *Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, et al.* Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Research* 2007; 67:8839-46
- 25) *Feldman AM, Lorell BH, Reis SE.* Trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer: anticancer therapy versus cardiotoxicity. *Circulation* 2000; 102(3):272-4
- 26) *Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS.* Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clinic Proc* 2008; 83:679-86
- 27) *Elice F, Jacoub J, Rickles FR, Falanga A, Rodeghiero F.* Hemostatic complications of angiogenesis inhibitors in cancer patients. *American Journal of Hematology* 2008; 3(11):862-70
- 28) *Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.* Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125-34
- 29) *Yeh ET, Bickford CL.* Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(24):2231-47
- 30) *Van Heeckeren WJ, Sanborn SL, Narayan A, et al.* Complications from vascular disrupting agents and angiogenesis inhibitors: aberrant control of hemostasis and thrombosis. *Current Opinion in Hematology* 2007; 14(5):468-80
- 31) *Jain M, Townsend RR.* Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. *Current Hypertension Reports* 2007; 9(4):320-8
- 32) *Watson G, Kugel M, Shih H, et al.* Cardiac comorbidities in women with metastatic breast cancer treated with doxorubicin-based and non-doxorubicin-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(15S):1052
- 33) *Kamba T, McDonald DM.* Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *British Journal of Cancer* 2007; 96(12):1788-95
- 34) *Lainscak M, Dagres N, Filippatos GS, et al.* Atrial fibrillation in chronic non-cardiac disease: where do we stand? *Int J Cardiol* 2008; 128(3):311-5
- 35) *Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al.* ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nature Medicine* 2002; 8(5):459-65
- 36) *Grenier MA, Lipshultz SE.* Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Seminars in Oncology* 1998; 25:72-85
- 37) *Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE.* Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008; 94:525-33
- 38) *Salvatorelli E, Menna P, Cascegnà Sm, et al.* Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicintaxane chemotherapies. *J Pharm Experim Therap* 2006; 318:424-33
- 39) *Jensen SA, Sorensen JB.* Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemoth Pharmacol* 2006; 58:487-93
- 40) *Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al.* Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncology* 2005; 23:792-9
- 41) *Taniguchi I.* Clinical significance of cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *J Intern Med* 2005; 44:89-90
- 42) *Vaklavas C, Lenihan D, Kurzrock R, et al.* Antivascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: what are the important clinical markers to target? *Oncologist* 2010; 15:130-41
- 43) *Scartozzi M, Galizia E, Chiorrini S, et al.* Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol* 2009; 20(2):227-30
- 44) *Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al.* Addition of bevacizumab to bolus

- fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncology* 2005; 23:3697
- 45) *Sane DC, Anton L, Brosnihan KB*. Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis* 2004; 7:193-201
 - 46) *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al*. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52
 - 47) *Dincer M, Altundag K*. Angiotensin-converting enzyme inhibitors for bevacizumab-induced hypertension. *Annals of Pharmacotherapy* 2006; 40(12):2278-9
 - 48) *Feldman AM, Lorell BH, Reis SE*. Trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer: anticancer therapy versus cardiotoxicity. *Circulation* 2000; 102(3):272-4
 - 49) *Farolfi A, Melegari E, Aquilina M, et al*. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors. *Heart* 2013; 99:9, 634-639
 - 50) *Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al*. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncology* 2007; 25:3859-65
 - 51) *Broder H, Gottlieb R, Lepor N*. Chemotherapy and cardiotoxicity. *Rev Cardio-Med* 2008; 9(2):75-83
 - 52) *Guglin M, Cutro R, Mishkin JD*. Trastuzumab-induced cardiomyopathy. *J Cardiac Failure* 2008; 14:437-44
 - 53) *Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG*. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncologica* 2009; 48:964-70
 - 54) *Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al*. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clinic Proceedings* 2008; 83:679-86
 - 55) *Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, et al*. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *J Clin Invest* 2005; 115:2108-18
 - 56) *Faivre S, Demetri G, Sargent W, et al*. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nature Reviews Drug Discovery* 2007; 6:734-45
 - 57) *Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al*. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370:2011-9
 - 58) *Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al*. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Eng J Med* 2007; 356:115-24
 - 59) *Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, et al*. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008; 112:2500-8
 - 60) *Popat S, Smith IE*. Therapy insight: anthracyclines and trastuzumab: the optimal management of cardiotoxic side effects. *Nature Clinical Practice Oncology* 2008; 5(6):324-35
 - 61) *Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, et al*. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiography* 2006; 7:141-148
 - 62) *Ewer MS, Lenihan DJ*. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncology* 2008; 26:1201-3
 - 63) *Toro-Salazar OH, Gillan E, O'Loughlin MT*. Occult cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to anthracycline therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013 Nov 1; 6(6):873-80
 - 64) *Tham EB, Haykowsky MJ, Chow K*. Diffuse myocardial fibrosis by T1-mapping in children with subclinical anthracycline cardiotoxicity: relationship to exercise capacity, cumulative dose and remodeling. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013 Jun 10;15:48
 - 65) *Bountiokos M et al*. Repetitive dobutamine stress echocardiography identifies

- anthracycline cardiotoxicity. *Eur J Echocardiogr* 2003; 4:300-305
- 66) *Cottin Y et al.* Dobutamine stress echocardiography identifies anthracycline cardiotoxicity. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1:180-183
- 67) *Tassan-Mangina S et al.* Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7:141-146
- 68) *Bovelli D, Plataniotis G, Roila F.* Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 2010; 21:277-82
- 69) *Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al.* Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Annals of Oncology* 2002; 13:710-5
- 70) *Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al.* Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Int Medicine* 2002; 251:228-34
- 71) *Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005; 51(8):1405-10
- 72) *Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al.* Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114:2474-81
- 73) *Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, et al.* Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009; 100:684-92
- 74) *Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al.* Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2258-62
- 75) *Ederhy S, Izzedine H, Massard C, et al.* Cardiac side effects of molecular targeted therapies: toward a better dialogue between oncologists and cardiologists. *Crit Rev Oncology/Hematology* 2011; 80:369-79
- 76) *Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al.* Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:213-20
- 77) *Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, et al.* Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncology* 2001; 19:2746-53
- 78) *Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al.* Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies. The OVERCOME Trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2355-62
- 79) *Pituskin E, Haykosky M, Mackey JR et al.* Rationale and design of the Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardiology Oncology Research Trial (MANTICORE 101-Breast): a randomized, placebo-controlled trial to determine if conventional heart failure pharmacotherapy can prevent trastuzumab-mediated left ventricular remodelling among patients with HER2+ early breast cancer using cardiac MRI. *BMC Cancer* 2011 Jul 27; 11:318
- 80) *Heck SL, Gulati G, Ree AH.* Rationale and design of the prevention of cardiac dysfunction during an Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA) Trial. *Cardiology*. 2012;123(4):240-7. doi: 10.1159/000343622. Epub 2012 Nov 30
- 81) *Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM.* Cardiac Complications of Thoracic Irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2319-28

- 82) Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokmann WJ, et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21:3431-9
- 83) Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:206-14
- 84) Ng AK. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2011; 154:23-31
- 85) Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer* 2009; 101:575-81
- 86) Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2011; 117:1806-16
- 87) Galper SL, Yu JB, Mauch PM, et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood* 2011; 117:412-8
- 88) Piovaccari G, Ferretti RM, Prati F, et al. Cardiac disease after chest irradiation for Hodgkin's disease: incidence in 108 patients with long follow-up. *Int J Cardiol* 1995; 49:39-43
- 89) Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 109:1878-86
- 90) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355:1757-70
- 91) Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366:2087-106
- 92) Correa CR, Litt HI, Hwang WT, et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:3031-7
- 93) Bouillon K, Haddy N, Delalogue S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:445-52
- 94) Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:1308-15
- 95) Hodgson DC. Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011:323-9
- 96) Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55:1145-52
- 97) Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:656-65
- 98) Ng AK, Abramson JS, Digumarthy, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 24-2010. A 56-year-old woman with a history of Hodgkin's lymphoma and sudden onset of dyspnea and shock. *N Engl J Med* 2010; 363:664-75
- 99) Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol* 2012; 30:3657-64
- 100) National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2010. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf. Accessed Dec 21, 2012
- 101) Ng A, Constine LS, Advani R, et al. ACR Appropriateness criteria: follow-up of

- Hodgkin's lymphoma. *Curr Probl Cancer* 2010; 34:211-27
- 102) *Group CsO*. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Available at: <http://Survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines>.
 - 103) *Chang AS, Smedira NG, Chang CL, et al*. Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:404-13
 - 104) *Yusuf SW, Sami S, Daher IN*. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract* 2011; 317:659
 - 105) *Uriel N, Vainrib A, Jorde UP, et al*. Mediastinal radiation and adverse outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:378-81
 - 106) *Pituskin E, Haykosky M, Mackey JR et al*. Rationale and design of the Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardiology Oncology Research Trial (MANTICORE 101-Breast): a randomized, placebo-controlled trial to determine if conventional heart failure pharmacotherapy can prevent trastuzumab-mediated left ventricular remodelling among patients with HER2+ early breast cancer using cardiac MRI. *BMC Cancer* 2011 Jul 27; 11:318
 - 107) *Heck SL, Gulati G, Ree AH*. Rationale and design of the prevention of cardiac dysfunction during an Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA) Trial. *Cardiology* 2012; 123(4):240-7