

All'incontro del gruppo di studio sulla **valutazione cardiovascolare in pazienti con tumore** tenutosi in data **30 settembre 2019** erano presenti i professionisti rappresentanti le seguenti Aziende:

A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

A.O.U. San Luigi Gonzaga Orbassano

ASL Biella

ASL CN 1

ASL Città di Torino

ASL TO 3

ASL TO 4

AUSL Valle d'Aosta

IRCCS Candiolo

Humanitas Gradenigo

Ospedale Cottolengo

Ospedale Koelliker

Nella riunione sono stati affrontati gli argomenti all'Ordine del Giorno:

1. **Focus sugli inibitori dei check point immunologici e la CAR-T therapy – Dr.<sup>ssa</sup> Barbara Botto** (*relazione in allegato*)

**Inibitori dei check point immunologici**: excursus su questi farmaci di recente introduzione (circa 3 anni in Oncologia), utilizzati nel trattamento dei **tumori polmonari e renali**, nel **melanoma** e più recentemente nel **linfoma Hodgkin**.

Il sistema immunitario elimina efficacemente agenti estranei patogeni se le cellule da cui è costituito dialogano efficacemente tra loro: ciò avviene naturalmente, attraverso molecole di membrana che fanno parte dei cosiddetti "check-point immunologici". Si tratta di molecole che inviano segnali intracellulari inibitori che frenano l'attività del sistema immunitario quando i patogeni estranei sono stati eliminati e l'azione distruttiva non è più necessaria.

Partendo da questi presupposti alla base del funzionamento del sistema immunitario, si è pensato di utilizzare in senso opposto questo meccanismo e cioè "sbloccare" la risposta immunitaria, orientando contro il cancro il suo potenziale di controllo e di distruzione: in sostanza si va a facilitare una risposta immunitaria aberrante e amplificata.

I farmaci utilizzati sono anticorpi monoclonali diretti contro "bersagli" che fanno parte dei check-point immunologici: le attenzioni si sono prevalentemente concentrate su due di essi,

denominati CTLA-4 e PD1/PDL-1. Contro **CTLA-4** è utilizzato **ipilimumab**, che nel **melanoma metastatico** permette di raddoppiare la sopravvivenza a cinque anni dall'inizio del trattamento, seppure con importanti effetti collaterali in una quota (circa il 30%) dei pazienti sottoposti a terapia.

In genere più tollerati e di maggiore efficacia sono gli **anti-PD1: nivolumab e pembrolizumab** utilizzati in combinazione (uno dopo l'altro e non insieme).

Questi farmaci sono usati in prima linea nel tumore polmonare squamocellulare, mentre nel L.H. si tratta di un trattamento in seconda linea, spesso dopo antracicline.

Gli effetti collaterali **cardiotossici** riguardano in particolare l'**Ipilumab** e non sono particolarmente frequenti. Solitamente si manifestano nella fase acuta, in genere entro 40 gg, e riguardano:

- BAV
- CAD
- Pericardite
- TakoTsubo (fino al 16%)
- Miocardite: 0.1-1%, ma molto temibili con mortalità del 27-46%

Nel caso in cui compaiono questi effetti il farmaco deve essere sospeso. Nel caso della miocardite non potrà più essere ripreso; dati contrastanti riguardano, invece, la possibile ripresa dopo ischemia miocardica.

Tenendo conto di quanto descritto e del timing della cardiotossicità, si avvia la discussione in assemblea, giungendo alla conclusione dell'opportunità di effettuare **ECG ed ecocardiogramma basale e a 3 mesi** dall'inizio della terapia. Ulteriori approfondimenti e follow-up successivo andranno valutati singolarmente e ritagliati sul singolo Paziente.

La Dr.ssa Botto passa, quindi, ad analizzare la **CAR-T cell Therapy** (Chimeric Antigen Receptor), un tipo di trattamento molto promettente per **Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) a cell B** (bambini e ragazzi) e **Linfoma diffuso a grandi cell B** (adulti), recidivanti/resistenti ad altre terapie; si sta iniziando l'utilizzo anche nel **mieloma**.

Questa terapia consiste in un porcesso di leucoaferesi con prelievo di linfociti T, che vengono modificati in modo tale da attivare il sistema immunitario (periodo di linfoproliferazone:

circa 20 gg). Queste cellule modificate saranno poi reintrodotte nel Pt con lo scopo di attivarsi contro le cells tumorali e distruggerle.

Si tratta, quindi, di un processo di immunoterapia cellulare autologa personalizzata.

I farmaci sono il tisagenlecleucel (Kymriah) e l'axicabtagen (YesCarT), che hanno come target l'antigene CD19.

La tossicità più evidente è la sindrome da rilascio di citochine (sepsi, mialgie, etc) e quella di tipo neurologico.

Dal punto di vista della cardiotossicità in realtà non sono al momento descritti importanti effetti collaterali: oltre alla tachicardia, il Pt può, tuttavia, andare incontro ad ipotensione richiedere il ricovero in rianimazione.

Per la prescrizione dei farmaci l'AIFA richiede, comunque, una valutazione cardiologica: dovremo, quindi, essere pronti a confrontarci anche con queste nuove terapie.

## 2. **Revisione su raccomandazioni per la gestione dello scompenso come cardiotossicità - Dr.<sup>ssa</sup> Elisa Pelloni (relazione in allegato)**

Integrazione della relazione effettuata nella seconda riunione dell'anno: le diapositive e le raccomandazioni saranno inviate a tutti i componenti del GdL pe revisione, approvazione e successiva pubblicazione sul sito

Nuovi farmaci (antiBRAF e anti MEK), Dabrafenib e Trametinib: possono provocare ipertensione + danno ossidativo. Consigliabile controllo ecocardio ogni 4 mesi.

## 3. **Presentazione dello studio “Blitz AF Cancer” – Dr.<sup>ssa</sup> Antonella Fava**

Lo Studio BLITZ AF Cancer, promosso dalla Fondazione per il Tuo cuore ONLUS di ANMCO, è uno studio multicentrico, internazionale, osservazionale che intende raccogliere dati su pazienti con fibrillazione atriale (FA) e neoplasia (diagnosticata nei 3 anni precedenti l'inclusione nello studio). La FA e la malattia neoplastica sono condizioni che spesso coesistono. Molti pazienti con il miglioramento delle terapie sopravvivono alla malattia neoplastica e sono esposti, anche in relazione agli effetti collaterali dei trattamenti chemioterapici, a sviluppare FA. I pazienti con carcinoma sono, solitamente, esclusi dagli studi randomizzati, motivo per cui le informazioni sulla loro gestione clinica e sul loro outcome sono scarse. In particolare è necessario verificare l'occorrenza di eventi clinici

rilevanti, quali ictus ischemico ed emorragico, eventi embolici sistemici, eventi tromboembolici venosi, sanguinamenti maggiori, mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare, in rapporto alla presenza o meno di una terapia anticoagulante. Un registro prospettico osservazionale che raccolga informazioni, in un contesto di reale pratica clinica, sul profilo clinico dei pazienti con FA e cancro e sull'uso di farmaci anticoagulanti, potrebbe migliorare le nostre conoscenze sulla gestione di questa popolazione ad alto rischio. Lo studio ha l'ambizione di raccogliere informazioni in circa 1.500 pazienti, da arruolare nell'arco di 24 mesi: ciascun paziente verrà rivalutato a 1 anno dall'inclusione nel registro per raccogliere i dati relativi alla terapia farmacologica e all'outcome clinico. Hanno aderito a BLITZ AF Cancer

86 centri distribuiti sul territorio nazionale. Parteciperanno inoltre altri Paesi europei (Belgio, Germania, Irlanda, Portogallo, Spagna, Olanda, Turchia) con 3-20 Centri ciascuno. Le pratiche regolatorie con i Comitati Etici italiani sono state avviate nel corso del mese di Febbraio 2019 e la Città della Scienza e della Salute ha aderito a questo interessante progetto.

4. **Novità dall'ESC:** il **Dr. Riccardo Asteggiano** riferisce sui “topics” in ambito cardioncologico emersi nell'ultimo congresso internazionale di cardiologia (ESC). Ribaditi i percorsi diagnostici e le raccomandazioni che di fatto anche il nostro GdL adotta, grosso interesse ha suscitato il modello “hub-spoke” della rete Oncologica Piemonte/VdAo: potrebbe essere lo spunto per una futura pubblicazione.
5. **Corso di Cardioncologia per Cardiologi e MMG:** molti componenti del GdL suggeriscono per il prossimo anno la ripetizione e l'aggiornamento dei corsi di Cardioncologia già organizzati in passato, diretti a cardiologi e a mmg, su esigenze e richieste che arrivano dal territorio e da altri colleghi.
6. **Signe.** Facendo seguito a precedenti riunioni e al documento approntato dal Dr. Ponzetti, si decide di implementare lo stesso con particolare attenzione agli acronimi utilizzati sia in Oncologia, sia in Ematologia, al fine di avere una materiale di facile consultazione ed esplicativo delle terapie effettuate, che possa essere consultato durante le visite cardiologiche.



Sarà cura della segreteria alcuni giorni prima del prossimo incontro, previsto in data **05 novembre 2019**,  
**inviare una comunicazione con conferma del luogo e dell'OdG.**