

 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio- Oncologico	PDTA
---	--	-------------

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO “PAOLO GIACCONE” - PALERMO

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) CARDIO-ONCOLOGICO

REDAZIONE	Prof. Antonio Russo, Prof.ssa Salvatrice Mancuso, Prof.ssa Giuseppina Novo, Dott.ssa Daniela ,Di Lisi Prof. Lorena Incorvaia Dott.ssa Lidia Rita Corsini
VERIFICA	<i>Prof. Alberto Firenze, Dott. Francesco Armetta</i>
AUTORIZZAZIONE	<i>Dott.ssa Maria Grazia Furnari</i>

STATO DELLE REVISIONI

Rev. N.	SEZIONI REVISIONATE	MOTIVAZIONE DELLA REVISIONE	DATA
0	////////////////		

 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-oncologico	PDTA N. 17
--	--	-------------------

GRUPPO DI LAVORO

NOME E COGNOME	FUNZIONE	RUOLO
Prof. Antonio Russo	Prof Ordinario U.O.C Direttore Oncologia Medica	Coordinatrice scientifico del PDTA
Prof.ssa Salvatrice Mancuso	Prof. associato U.O.C Ematologia	Coordinatrice scientifico PDTA
Prof.ssa Giuseppina Novo	Prof associato U.O.C Cardiologia	Coordinatore scientifico del PDTA e del gruppo di lavoro
Dott.ssa Daniela Di Lisi	Dirigente Medico U.O.C Cardiologia	Componente core team
Prof. Lorena Incorvaia	Prof associato U.O.C Oncologia Medica	Componente core team
Dott.ssa Lidia Rita Corsini	Dirigente Medico U.O.C Oncologia Medica	Componente core team

VERIFICA CONTENUTI

NOME E COGNOME	FUNZIONE
Dott.ssa Francesca Rocca	UO Risk Management e Qualità
Dott.ssa Provvidenza Damiani	UO Risk Management e Qualità
Dott. Andrea Saccone	UO Risk Management e Qualità

VERIFICA

NOME E COGNOME	FUNZIONE
Prof Alberto Firenze	Direttore Sanitario
Dott. Francesco Armetta	Responsabile ff dell'UO Risk Management e Qualità

SUPERVISIONE

NOME E COGNOME	FUNZIONE
Prof. Giuseppina Novo	Prof associato U.O.C Cardiologia

APPROVAZIONE

NOME E COGNOME	FUNZIONE	FIRMA
Dott. Marzia Furnari	Direttrice Generale	

 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-oncologico	PDTA N. 17
--	--	-------------------

CONTROLLO DOCUMENTAZIONE DEL PDTA

Questo documento ha validità di due anni dalla data di emissione, salvo la disponibilità di nuove metodiche diagnostiche/terapeutiche o necessità organizzative aziendali che ne richiedano la modifica o la revisione in tempi più brevi.

Le richieste di modifica possono essere effettuate dal responsabile di ogni servizio coinvolto o dal coordinatore del gruppo di lavoro e indirizzate alla UO Risk Management.

Alla scadenza dei due anni dalla data di approvazione, la revisione del documento viene effettuata dal coordinatore e dal gruppo di lavoro e dalla UO Risk Management.

Il committente del presente PDTA, che commissiona la stesura e ne autorizza l'approvazione e l'implementazione all'interno della struttura sanitaria, è la Direzione Generale del Policlinico Giaccone nella figura della Dott.ssa Marzia Furnari, Commissaria Straordinaria.

Il promotore del presente PDTA che viene nominato dal committente al fine di implementare il Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale nella struttura ospedaliera è la Coordinatrice scientifica del presente PDTA, Proff. Prof. Antonio Russo, Prof.ssa Salvatrice Mancuso, Prof.ssa Giuseppina Novo

Data 24/05/2025	Rev.0	Pagina 3 di 27
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-oncologico	PDTA N. 17
--	--	-------------------

INDICE

1.	Introduzione	Pag.5
2.	Scopo	Pag.7
3.	Campo di applicazione	Pag.7
4.	Riferimenti normativi e documentali	Pag.7
5.	Termini definizioni e abbreviazioni	Pag.7
6.	Diagramma di flusso	Pag.8
7.	Matrice di Responsabilità	Pag.9
8.	Descrizione delle attività	Pag.10
9.	Indicatori	Pag.27
10.	Conservazione e diffusione	Pag.27

 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-oncologico	PDTA N. 17
--	--	-------------------

1.INTRODUZIONE

Il paziente affetto da neoplasie solide ed ematologiche è soggetto a complicanze cardiovascolari che possono essere provocate o esacerbate dai trattamenti antineoplastici. Al fine di facilitare la gestione di questi pazienti, prevenire l'insorgenza di complicanze ed evitare che si possa rendere necessaria l'interruzione di questi trattamenti salvavita si è sviluppata una nuova branca, la Cardio-Oncologia. Numerosi studi, infatti, hanno dimostrato che più precoce è l'intervento cardioprotettivo, minore sarà il rischio che si instauri uno scompenso cardiaco conclamato e maggiore sarà la possibilità di recupero del danno. Utile, inoltre, risulta una sorveglianza a lungo termine dei pazienti al fine di prevenire e trattare le complicanze tardive. Risulta pertanto necessaria una attenta valutazione cardiologica basale ed una sorveglianza personalizzata durante il trattamento e al termine dello stesso in relazione al rischio del paziente e al tipo di trattamento antineoplastico utilizzato.

Ogni anno in Sicilia vengono diagnosticati in media 22.667 casi di tumori, esclusi quelli della pelle, di cui 12.183 (53,7%) negli uomini e 10.484 (46,3%) nelle donne. Tale numero è in continua crescita per svariati fattori tra i quali l'invecchiamento della popolazione, la diffusione degli screening per la diagnosi precoce di alcuni tumori (mammella, colon-retto, cervice uterina, ecc.), e i miglioramenti nella sopravvivenza dal momento della diagnosi. A causa delle diverse patologie oncologiche ogni anno in Sicilia muoiono 12.432 persone, di cui nel 58% dei casi si tratta di uomini e nel 42% di donne. Tuttavia la mortalità per tumore in Sicilia si mantiene costantemente al di sotto della media nazionale. Le principali cause di morte per tumore sono rappresentate nell'uomo dal tumore polmonare che rappresenta oltre un quarto dei decessi per neoplasia nei maschi (26,7%) e nella donna dal tumore della mammella (18,3%). Ai primi posti in entrambi i sessi si evidenziano i tumori del colon (uomini 9,4%; donne 11,6%), del fegato (uomini 8,1%, donne 8,4%) e nell'uomo della prostata (seconda causa di decesso con il 10,3%).

La patologia oncologica determina ogni anno in Sicilia una media (triennio 2011-2013) di 40.348 ricoveri ordinari di cui il 55% negli uomini e il 45% nelle donne. Tra le principali sedi, i ricoveri ordinari per il tumore della vescica sono in media 5.021, di cui l'84% nel sesso maschile e il 16% in quello femminile; 4.262 per il colon e il retto (54% negli uomini e 46% nelle donne), 3.565 per tumore maligno della mammella, 2.870 per il polmone, di cui il 78% negli uomini e il 22% nelle donne ed il resto per le altre categorie.

I soggetti portatori di diagnosi oncologica o con neoplasie ematologiche (escluso la pelle non melanoma) che hanno fatto ricorso a prestazioni assistenziali (ospedaliere, specialistiche o farmaceutiche) sono in media 126.000/anno. Tra questi numerosi sono pazienti con co-morbilità: in particolare circa 1/4(24%) presenta anche patologie cardiovascolari (18.869, di cui 10.342 maschi e 8.527 femmine, di età) .

E' possibile stimare che tra i soggetti censiti dalla BDA con diagnosi oncologica ma senza condizioni cardiovascolari concomitanti (106.583), il 46 % (44.257) richieda assistenza anche per queste ultime nell'arco dell'anno successivo. Di questi una quota potrebbe essere legato alle terapie oncoematologiche convenzionali ed innovative spesso cardiotossiche.

Data 24/05/2025	Rev.0	Pagina 5 di 27
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-oncologico	PDTA N. 17
--	--	-------------------

Il progresso significativo nel campo dell' oncologia ha portato a un aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro, ma al contempo ha evidenziato la crescente incidenza di tossicità cardiovascolare indotta dai trattamenti antitumorali. Questa realtà ha reso indispensabile lo sviluppo di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) strutturati e multidisciplinari, volti a ottimizzare la gestione di questi pazienti complessi.

Il PDTA in cardio-oncologia rappresenta uno strumento indispensabile per affrontare la complessità della l'approccio multidisciplinare, la stratificazione del rischio, il monitoraggio sistematico e il follow-up a lungo termine sono i pilastri per migliorare gli outcome clinici, ridurre la morbidità e mortalità cardiovascolare e garantire la migliore qualità di vita possibile ai pazienti che affrontano e sopravvivono al cancro.

CARDIOTOSSICITA' TRATTAMENTO-CORRELATA

La cardiotoxicità (CTX) da farmaci anti-tumorali può manifestarsi in corso di trattamento, immediatamente dopo (entro giorni/settimane), o anche a seguito di un lungo periodo dal completamento della terapia, determinando un danno che può riguardare le diverse componenti del sistema cardiovascolare: cardiomiociti, pericardio, valvole, vasi oltre che il sistema della coagulazione. I meccanismi mediante i quali si instaura il danno cardiaco appaiono, inoltre, differenti tra i vari agenti antineoplastici. Gli agenti chemioterapici esercitano un effetto citotossico responsabile del danno miocardico, che appare di solito irreversibile e correlato alla dose cumulativa (danno cardiaco trattamento-correlato di tipo I). Di contro, gli agenti a bersaglio molecolare, colpendo specifici targets presenti anche sulle cellule del sistema cardiovascolare, possono determinare ipertensione arteriosa, aritmie cardiache e disfunzione ventricolare, che, tuttavia, sono solitamente reversibili, non sono correlati alla dose cumulativa del farmaco e si associano ad alterazioni funzionali, non morfostrutturali, a carico dei cardiomiociti (danno cardiaco trattamento-correlato di tipo II). Sono tuttavia in corso studi sperimentali che dimostrano come la reversibilità o irreversibilità del danno cardiovascolare non si possa separare così nettamente, poiché alcuni studi hanno evidenziato la comparsa di effetti tossici irreversibili legati all'uso della target-therapy o, al contrario, tossicità cardiovascolari reversibili legate al danno indotto dalle antracicline se quest'ultimo viene precocemente identificato. E' inoltre interessante notare come il rischio di sviluppare cardiotoxicità non è analogo per tutti i pazienti, dipendendo sia da fattori correlati al trattamento antineoplastico (tipo e dose di farmaco utilizzato, precedente esposizione a trattamenti chemio- o radioterapici), sia da fattori correlati al paziente tra cui la presenza di fattori di rischio cardiovascolari FRCV (età, fumo, consumo di alcolici, ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, obesità, disfunzione renale) o malattie cardiovascolari preesistenti (funzione cardiaca compromessa, malattia coronarica, valvulopatie di grado almeno moderato, cardiomiopatie, aritmie) che necessitano di trattamento. Obiettivo pertanto di questo documento è quello di creare un percorso finalizzato a garantire un approccio integrato tra le diverse figure specialistiche coinvolte, allo scopo di prevenire, identificare e trattare le complicanze cardiovascolari correlate alle terapie antitumorali e migliorare la tollerabilità ai trattamenti e la qualità di vita dei pazienti oncologici.

Data 24/05/2025	Rev.0	Pagina 6 di 27
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-oncologico	PDTA N. 17
--	--	-------------------

2. SCOPO

Il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) in cardio-oncologia coinvolge i cardiologi, gli oncologi e gli ematologi. L'obiettivo di tale percorso, da creare all'interno della nostra azienda ospedaliera, è duplice:

- Ottimizzare la cura dei pazienti oncologici
- Ridurre il numero delle prestazioni cardiologiche futili non mandatorie per alcuni pazienti a basso rischio di cardiotossicità al fine di consentire l'accesso agli esami cardiologici in tempi brevi ai pazienti a maggior rischio di cardiotossicità.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il percorso è rivolto ai pazienti adulti affetti patologie oncologiche presi in carico per le cure presso l'AOUP "P. Giaccone" di Palermo,

4. RIFERIMENTI NORMATIVI

- recepimento integrale del documento di indirizzo regionale "Percorso Diagnostico terapeutico Assistenziale in ambito cardio-oncologico" approvato con D.A. 921/2018 pubblicato sul Supplemento Ordinario della GURS n.25 del 08.06.2018.
- linee guida European Society of Cardiology (ESC) di Cardioncologia 2022

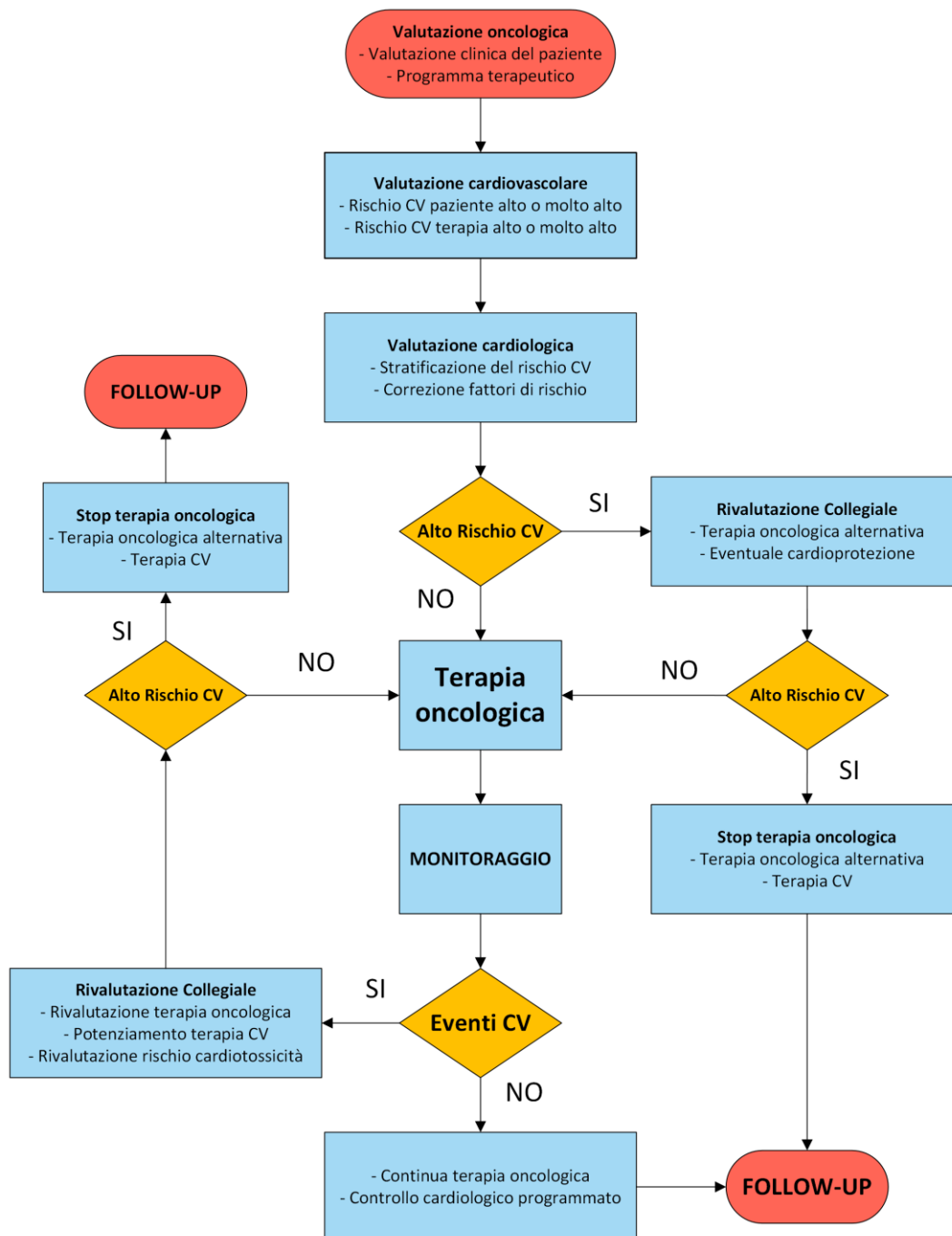
5. TERMINI DEFINIZIONI E ACRONIMI

- CV: cardiovascolare
- CTX: cardiotossicità
- FEVS: frazione di eiezione del ventricolo sinistro
- GLS: Global Longitudinal Strain
- RMC: Risonanza Magnetica Cardiaca
- TKI: Inibitori delle Tirosin- chinasi
- ICI: inibitori dei checkpoints immunitari
-

Data 24/05/2025	Rev.0	Pagina 7 di 27
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

6. DIAGRAMMA DI FLUSSO

Algoritmo dell'interazione tra specialisti erogatori di terapie oncologiche e la cardiologia



 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio- oncologico	PDTA N. 17
--	--	-------------------

7. MATRICE DI RESPONSABILITA'

ATTIVITA'	CARDIOLOGO	ONCOLOGO	EMATOLOGO
Diagnosi e gestione clinico-assistenziale dei pazienti neoplastici	I	R	R
Stratificazione del rischio cardiovascolare del paziente	I,C	R	R
Indicazione ad eseguire valutazione cardiologica	C	R	R
Valutazione multidisciplinare per la gestione terapeutica dei pazienti a rischio di sviluppare cardiotossicità o con cardiotossicità manifesta	R	R	R
Valutazione al basale del paziente da sottoporre ad eventuale trattamento cardiotossico	R	C	C
Pianificazione degli ulteriori accertamenti cardiologici necessari per avviare il trattamento	R	I	I
Pianificazione del follow up clinico strumentale	R	I	I
Diagnosi e gestione clinico-assistenziale della cardiotossicità di concerto con gli specialisti coinvolti	R	R	R

R: Responsabile – C: Coinvolto – I: Informato

 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-oncologico	PDTA N. 17
--	--	-------------------

8. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'

I medici che erogano trattamenti oncologici potenzialmente cardiotossici assieme ai cardiologi dovranno assicurare:

- 1) la stratificazione del rischio;
- 2) la diagnosi precoce del danno cardiovascolare;
- 3) la prevenzione della cardiotossicità;
- 4) l'eventuale trattamento della cardiotossicità stessa.

In particolare:

Prima della chemioterapia andranno analizzati i fattori di rischio associati al protocollo terapeutico ed al paziente in termini di profilo di rischio cardiovascolare; in questa fase dovranno essere trattati i fattori di rischio cardiovascolare modificabili.

Durante la chemioterapia si procederà al monitoraggio, se vi è un alto rischio CV legato al paziente o alla terapia, alla cardioprotezione o al trattamento di un danno cardiaco.

Dopo la chemioterapia verrà eseguito il monitoraggio dei fattori di rischio CV del paziente e degli effetti tossici CV tardivi, si interverrà per ridurre le complicanze tardive e per trattare un eventuale danno cardiaco.

8.1 Modalità di accesso

I pazienti oncologici in procinto di intraprendere trattamenti oncologici potenzialmente cardiotossici dovranno afferire all'ambulatorio di cardiologia inviati dall'oncologo e/o ematologo con una richiesta redatta su apposito modulo, riportando le informazioni rilevanti per la valutazione cardiologica (esami ematochimici con assetto lipidico completo, emoglobina glicata, biomarcatori, pregressa terapia antitumorale e dosaggio);

Il Cardiologo programmerà la visita entro giorni < 15gg. A ciò seguirà presa in carico cardiologica cui poi a sua volta in relazione alla stratificazione del rischio di cardiotossicità seguirà uno specifico percorso di follow up personalizzato per ciascun paziente.

Il cardiologo si occuperà pertanto di schedare tutti gli ulteriori accertamenti necessari e indicherà la successiva tempistica di sorveglianza.

8.2. FARMACI E TOSSICITA'

Le principali manifestazioni cliniche di CTX comprendono:

- INSUFFICIENZA CARDIACA/DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA
CARDIOPATIA ISCHEMICA
- ARITMIE e PROLUNGAMENTO DELL'INTERVALLO QT BRADICARDIA E
DISTURBI DI CONDUZIONE ARITMIE SOPRAVENTRICOLARI
- IPERTENSIONE ARTERIOSA
- TROMBOEMBOLISMO VENOSO
- CARDIOPATIA ISCHEMICA
- VASCULOPATIA PERIFERICA

Data 24/05/2025	Rev.0	Pagina 10 di 27
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-oncologico	PDTA N. 17
--	--	-------------------

- VALVULOPATIE
- MALATTIE DEL PERICARDIO

8.3 VALUTAZIONE DEL PAZIENTE

8.3.1 GESTIONE DEL PAZIENTE CARDIO-ONCOLOGICO VALUTAZIONE BASALE

Tutti i pazienti devono effettuare un ecg prima di iniziare un trattamento oncologico.

Tutti i pazienti Inoltre devono effettuare un ecocardiogramma prima di iniziare un trattamento oncologico cardiotossico (es antracicline, agenti anti-human epidermal growth factor-2) o se presentano malattia cardiovascolare (MCV) Fig 1

L'oncologo o l'ematologo devono stratificare il rischio cardiovascolare del paziente e il rischio di cardiotossicità secondo lo score HFA-ICOS. Lo score disponibile per 6 classi di farmaci antineoplastici (antracicline, antiHER2, antiVEGF, antiABR-ABL, terapie per il mieloma multiplo, anti RAF/MEK) può essere calcolato facilmente utilizzando l'app messa a disposizione dalla Società Europea di Cardiologia o il sito cancercalc.com e tiene in considerazione i fattori di rischio cardiovascolare (pertanto occorre misurare l'assetto lipidico e l'emoglobina glicata) e lo stile di vita, la pregressa malattia cardiovascolare (MCV), dati derivati dall'ecocardiografia e dal dosaggio dei biomarcatori NTproBNP e troponina, e dati relativi alla storia oncologica del paziente, il trattamento antitumorale attuale e i pregressi trattamenti antitumorali. Vedasi Fig 2.

- I pazienti classificati a basso rischio di tossicità CV possono procedere immediatamente con la terapia antitumorale (non necessaria la visita cardiologica). Il paziente proseguirà follow up oncologico la sorveglianza secondo protocollo e sarà inviato al cardiologo se sviluppa cardiotossicità.
- Nei pazienti classificati a rischio moderato di tossicità CV può essere preso in considerazione l'invio al cardiologo; cardiologica sarà a discrezione dell'oncologo/ematologo (classe IIb)
- Nei pazienti classificati a rischio alto o molto alto di tossicità CV si raccomanda l'invio al cardiologo prima di iniziare la terapia antitumorale. Tale gruppo include i pazienti con elettrocardiogramma basale alterato, con FE ridotta, con biomarcatori elevati o con storia di patologia cardiovascolare. Vedasi Fig 3

I pazienti che devono essere sottoposti a trattamenti antitumorali non contemplati dall' HFA-ICOS risk score vengono considerati ad alto rischio in base allo SCORE2 (lineeguida ESC prevenzione) e alla precedente storia di MCV. I pazienti che devono essere sottoposti a trattamento con inibitori del checkpoint immunitario (ICI) vengono considerati ad alto rischio anche nel caso in cui debbano essere sottoposti a terapia multiple.

- Per tutti i pazienti è fondamentale correggere i fattori di rischio cardiovascolare e lo stile di vita prima di iniziare il trattamento.

- Per i pazienti ad alto rischio va valutato in team multidisciplinare il rapporto rischio beneficio di un trattamento cardiotossico ed in assenza di strategie efficaci alternative questo va iniziato condividendo il rischio con il paziente e adottando strategie cardioprotettive da parte del cardiologo

Data 24/05/2025	Rev.0	Pagina 11 di 27
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-oncologico	PDTA N. 17
--	--	------------

(es ACE-I/BB) e dell'onco/ematologo (es. antracicline liposomiali) . Durante la terapia è raccomandato un follow up cardiologico.

Di seguito sono riportate le flow-chart delle linee guida ESC di cardio-oncologia per il follow up dei pazienti in base al rischio di cardiotossicità e al tipo di farmaco antineoplastico prescritto.

8.3.2 Imaging Ecocardiografia.

L'ecocardiografia trans-toracica bidimensionale (2D) rappresenta il mezzo più potente per l'identificazione e il monitoraggio della CTX. Un position paper congiunto dell'American Society of Echocardiography (ASE) e della European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) ha proposto come criterio diagnostico di CTX una riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) (il parametro standard di funzione di pompa del cuore) $>10\%$, con un valore assoluto $<50\%$, e tale decremento dovrebbe essere confermato mediante ripetizione dell'esame dopo 2-3 settimane. L'ecocardiografia tridimensionale (3D) dovrebbe essere impiegata come tecnica di prima scelta, quando disponibile, per il calcolo dei volumi e della FEVS . Nuovi parametri, come il Global Longitudinal Strain (GLS) sono stati sviluppati nel corso degli ultimi anni per ottenere un'identificazione precoce della disfunzione miocardica. Un uso corretto del GLS prevede il confronto con un valore pre-trattamento ricordando che è stato dimostrato che una riduzione percentuale relativa $<8\%$ non è significativa, ma se $>15\%$ è fortemente indicativa di danno; le valutazioni seriate dovrebbero essere fatte impiegando sempre lo stesso macchinario. Tutto ciò è importante anche nella valutazione della reversibilità del danno miocardico. L'ecocardiografia è uno strumento altrettanto potente nella definizione della funzione diastolica, nello studio del pericardio, delle valvole e delle sezioni destre cardiache, che potrebbero essere ugualmente danneggiate dalla chemioterapia.

8.3.3 Altre Tecniche Di Imaging.

Altre modalità di imaging, come l'angiografia con radionuclide (MUGA), sono state a lungo definite come tecniche gold-standard nella valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro. Il principale svantaggio della MUGA è l'esposizione alle radiazioni, che ne limita l'impiego. Inoltre, tale metodica non permette una valutazione esaustiva della funzione ventricolare destra, delle dimensioni degli atri e della presenza/assenza di patologie valvolari e/o pericardiche. È comunque, impiegata come tecnica di integrazione rispetto all'ecocardiografia. La Risonanza Magnetica cardiaca (RMC) è attualmente considerata lo standard di riferimento per la determinazione dei volumi e della funzione ventricolari, talora però non può essere eseguita per scarsa collaborazione dei pazienti (claustrofobia, incapacità a trattenere il respiro) o presenza di componenti metalliche (protesi, dispositivi non RMN compatibili). La RMC con contrasto offre una capacità unica di caratterizzare il tessuto miocardico perché identifica in maniera eccellente l'iperemia miocardica, l'edema, i depositi di ferro e la necrosi/fibrosi. È preferibile nel monitoraggio di un paziente impiegare sempre la medesima metodica. La RMC dovrebbe essere considerata, per confermare la riduzione della FEVS in situazioni nelle quali si dovrebbe per tale

Data 24/05/2025	Rev.0	Pagina 12 di 27
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio- oncologico	PDTA N. 17
--	--	-------------------

ragione, sospendere il regime chemioterapico o quando per la scarsa qualità delle immagini ecocardiografiche, si ha una stima poco accurata della FEVS.

8.4 PUNTI CHIAVE RELATIVI AI CONTROLLI DIAGNOSTICI STRUMENTALI

I pazienti che devono intraprendere una chemioterapia con effetto potenzialmente cardiotossico devono essere sottoposti ad ecocardiografia prima dell'inizio della stessa e devono essere seguiti durante e, dopo il trattamento, con esami seriati con un timing predefinito, sulla base di: tipo di farmaco/i somministrato/i, sintomi (dispnea, angina, cardiopalmo ecc.), segni clinici (edemi declivi, turgore giugulare ecc.), alterazioni dei biomarkers e/o ecografiche.

Il primo esame deve essere quanto più completo possibile e dovrebbe includere lo studio della funzione sistolica, attraverso la determinazione della FEVS (3D se possibile, altrimenti 2D) del GLS e della funzione diastolica nonché lo studio delle valvole, del pericardio e delle sezioni destre.

È auspicabile eseguire nel tempo gli esami di uno stesso paziente impiegando lo stesso macchinario. L'evidenza di CTX deve essere discussa con l'oncologo e l'ematologo per decidere un eventuale cambiamento nella gestione clinico-terapeutica del paziente ed indirizzare comunque all'inizio di una terapia cardioprotettiva.

8.5 BIOMARKERS

Le troponine e i peptidi natriuretici costituiscono sono dei markers sensibili di danno miocardico. La maggior parte delle evidenze scientifiche riguarda l'utilità della misurazione della troponina I (TnI) in pazienti trattati con antracicline. Essa ha un elevato valore predittivo negativo ed una sua negatività identifica i soggetti a basso rischio di CTX. L'utilità della troponina, oltre che nei pazienti trattati con antracicline è stata valutata in pazienti sottoposti ad altri tipi di trattamenti antitumorali: in pazienti trattate con trastuzumab un aumento della TnI si è rilevato un predittore di eventi cardiaci avversi e un indicatore di minore probabilità di recupero. In pazienti con tumori solidi metastatici trattati con inibitori delle tirosin-chinasi (TKI), l'aumento della troponina era indicativo di elevato rischio di scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra. Riveste inoltre un ruolo centrale nella diagnosi di miocardite che può insorgere, fortunatamente raramente, in corso di trattamenti con inibitori dei checkpoints immunitari (ICI).

Tra i vantaggi della misurazione della Tn come marker di CTX vi sono l'ampia disponibilità e facilità di esecuzione e il basso costo rispetto alle metodiche di imaging. Tuttavia, ci sono ancora numerose incertezze circa il suo utilizzo e, in particolare, la tempistica ottimale del dosaggio e il cut-off di positività con più alta specificità e sensibilità. Un approccio per l'applicazione routinaria è quello di effettuare il dosaggio prima della somministrazione dei chemioterapici e a 24 ore.

Tra gli altri biomarkers impiegati nel monitoraggio della cardiotossicità, il più importante è il brain-type natriuretic peptide (BNP). Questo è un neormone rilasciato in risposta ad elevazione delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro e costituisce un biomarker di scompenso cardiaco.

Numerosi studi hanno dimostrato che un incremento del BNP identifica pazienti che svilupperanno danno da chemioterapici; tuttavia le evidenze circa l'utilità del BNP nell'identificazione del danno miocardico non sono univoche. I livelli del BNP infatti sono influenzati dalle variazioni del carico

Data 24/05/2025	Rev.0	Pagina 13 di 27
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-oncologico	PDTA N. 17
--	--	-------------------

emodinamico, frequenti nei pazienti in trattamento chemioterapico. Inoltre non tutti gli studi hanno confermato la correlazione dell'elevazione del BNP con il successivo declino della FE. Pertanto ulteriori studi sono necessari per chiarirne la reale utilità.

Numerosi marcatori sono attualmente in fase di studio, tra cui alcune citochine, i marker di stress ossidativo, la proteina legante gli acidi grassi (hFABP), la glicogenofosforilasi BB (GPBB) e i micro RNA, ma necessitano ancora di ulteriore validazione scientifica.



Tabella 4. Stratificazione del rischio di tossicità cardiovascolare al basale con il sistema Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society.

Fattori di rischio di tossicità CV al basale	Chemioterapia con antracicline	Terapie anti-HER2	Inibitori di VEGF	Inibitori di BCR-ABL	Terapie per la cura del mieloma multiplo	Inibitori di RAF e MEK
Pregressa MCV						
SC/cardiomiopatia/CTRCD	MA	MA	MA	A	MA	MA
VHD severa	A	A	–	–	–	A
IM o PCI o BPAC	A	A	MA	–	–	A
Angina stabile	A	A	MA	–	–	A
Arteriopatia vascolare	–	–	MA	MA	MA	–
Alterato indice pressorio caviglia-braccio	–	–	–	A	–	–
IP	–	–	–	A	–	–
Trombosi arteriosa da TKI	–	–	–	MA	–	–
Trombosi venosa (TVP/EP)	–	–	A	M2	MA	–
Aritmia ^a	–	M2	M2	M2	M2	M1
QTc ≥480 ms	–	–	A	A	–	–
450 ≤ QTc <480 ms (negli uomini); 460 ≤ QTc <480 ms (nelle donne)	–	–	M2	M2	–	–
Pregressa tossicità CV da PI	–	–	–	–	MA	–
Pregressa tossicità CV da IMiD	–	–	–	–	A	–
Imaging cardiaco						
FEVS <50%	A	A	A	A	A	A
FEVS 50-54%	M2	M2	M2	–	M2	M2
Ipertrofia VS	–	–	–	–	M1	–
Amiloidosi cardiaca	–	–	–	–	MA	–
Biomarker cardiaci						
Elevati livelli di cTn al basale ^b	M1	M2	M1	–	M2	M2
Elevati livelli di PN al basale ^b	M1	M2	M1	–	A	M2
Età e FRCV						
Età ≥80 anni	A	A	–	–	–	M1
Età 65-79 anni	M2	M2	–	–	–	M1
Età ≥75 anni	–	–	A	A	A	M1
Età 65-74 anni	–	–	M1	M2	M1	M1
Età ≥60 anni	–	–	–	M1	–	–
Score di rischio di MCV a 10 anni >20%	–	–	–	A	–	–
Iperensione ^c	M1	M1	A	M2	M1	M2
Insufficienza renale cronica ^d	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Proteinuria	–	–	M1	–	–	–
DM ^e	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Iperlipidemia ^f	–	–	M1	M1	M1	–
Storia familiare di trombofilia	–	–	–	M1	M1	–
Trattamento antitumorale attuale						
Desametasone >160 mg/mese	–	–	–	–	M1	–
Antracicline prima della terapia mirata anti-HER2	–	M1 ^g	–	–	–	–

(continua)



Direzione Generale
Risk Management e Qualità

Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-
oncologico

PDTA N. 17

Tabella 4. (segue)

Precedente esposizione a						
Antraciline	A	M2 ^h	A	–	A	A
Trastuzumab	–	MA	–	–	–	–
RT toracica sinistra o mediastinica	A	M2	M1	–	M1	M2
Chemioterapia non antracclinica	M1	–	–	–	–	–
Fattori di rischio dello stile di vita						
Fumatore attivo o storia significativa di fumo	M1	M1	M1	A	M1	M1
Obesità (BMI >30 kg/m ²)	M1	M1	M1	M1	M1	M1

A, rischio alto; BCR-ABL, breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus; BMI, indice di massa corporea; BPAC, bypass aortocoronarico; cTn, troponina cardiaca; CTRCD, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; EP, embolia polmonare; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; HbA1c, emoglobina glicata; HER2, recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano; IM, infarto miocardico; IMiD, farmaci immunomodulatori; IP, ipertensione polmonare; M, rischio moderato; MA, rischio molto alto; MCV, malattia cardiovascolare; MEK, proteinchinasi mitogeno-attivata; PA, pressione arteriosa; PCI, procedura coronarica percutanea; PI, inibitori del proteasoma; PN, peptidi natriuretici; RAF, fibrosarcoma rapidamente accelerato; RT, radioterapia; SC, scompenso cardiaco; TKI, inibitori della tirosinchinasi; TVP, trombosi venosa profonda; ULN, limite superiore di normalità; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare; VHD, valvulopatia; VS, ventricolare sinistra.

Per una versione più estesa di questa tabella, vedi Tabelle S2-S7 del materiale supplementare.

Livello di rischio: rischio basso = nessun fattore di rischio OPPURE un fattore di rischio M1; **rischio moderato (M)** = fattori di rischio moderato con un totale di 2-4 punti (moderato 1 [M1] = 1 punto; moderato 2 [M2] = 2 punti); **alto rischio (A)** = fattori di rischio moderato con un totale di ≥5 punti OPPURE qualsiasi fattore di alto rischio; **rischio molto alto (MA)** = qualsiasi fattore di rischio molto alto.

*Fibrillazione/flutter atriale, tachicardia/fibrillazione ventricolare.

^bInnalzamento al di sopra dell'ULN rispetto al range laboratoristico locale di riferimento.

^cPA sistolica >140 mmHg o PA diastolica >90 mmHg o in trattamento.

^deGFR <60 ml/min/1.73 m².

^eHbA1c >7.0% o 53 mmol/mol o in trattamento.

^fColesterolo legato alle lipoproteine non ad alta densità >3.8 mmol/l (>145 mg/dl) o in trattamento.

^gRischio alto in caso di concomitante chemioterapia con antraciline e trattamento con trastuzumab.

^hPregressa neoplasia (non protocollo di trattamento attuale).

 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-oncologico	PDTA N. 17
--	--	------------

Figura 1: fattori considerati nel calcolo dell' HFA-ICOS risk score

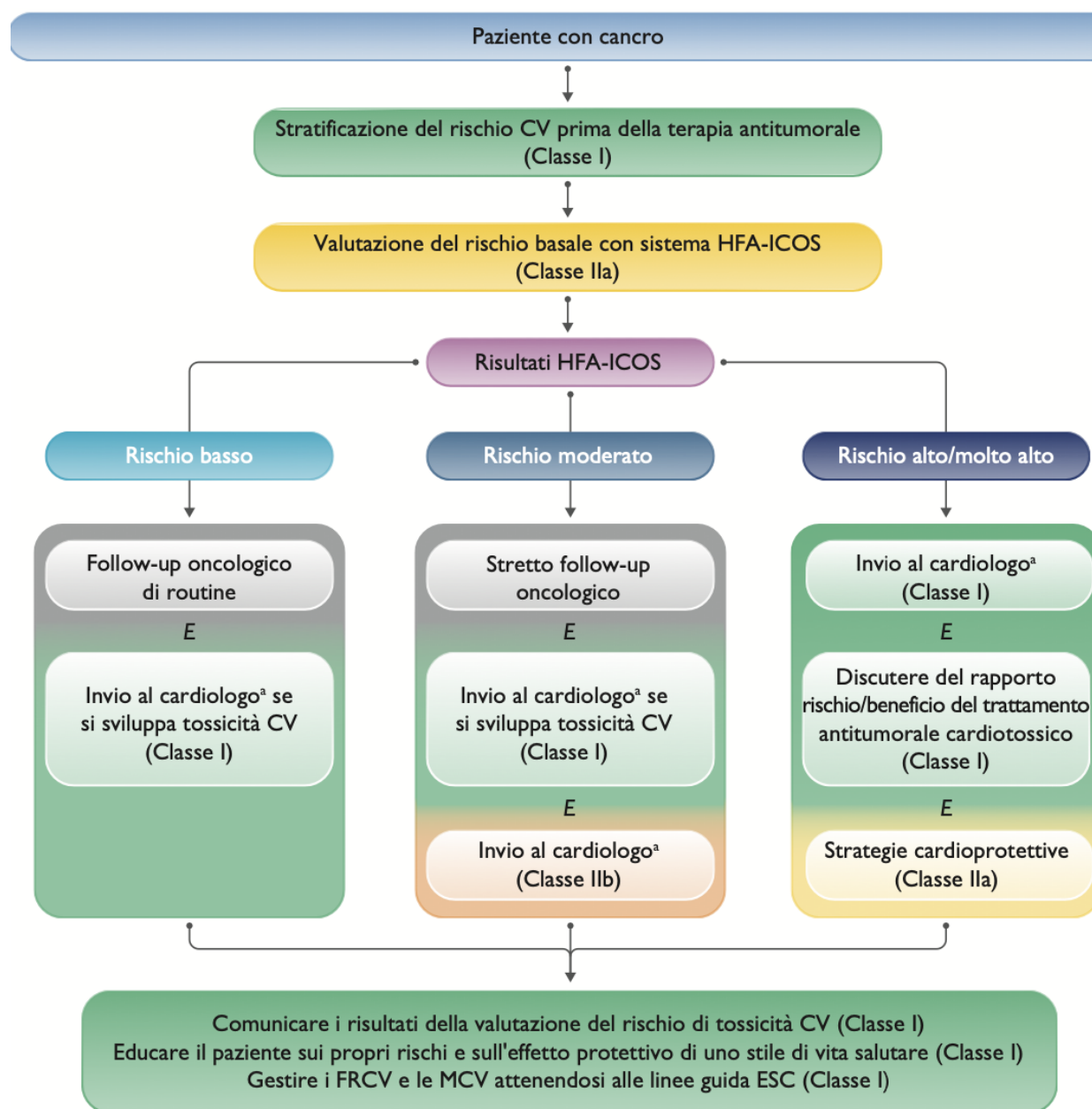


Fig. 2 Richiesta della visita cardiologica sulla base dello score HFA/ICOS al basale

Valutazione clinica CV al basale, esame obiettivo ed ECG sono raccomandati in tutti i pazienti oncologici che devono ricevere terapie cardiotossiche ^a				
	Livello di rischio del paziente	ETT ^b	PN	cTn
Antracicline	  	 	 	 
Terapia mirata anti-HER2 ^c	  	 	 	 
Fluoropirimidine	 Pregressa MCV			
VEGF ⁱ	  	  	 	
TKI BCR-ABL di seconda e terza generazione ^d	 Tutti i pazienti			
Inibitori di BTK				
PI ^e	  	 	 	
Inibitori di RAF e MEK	  	 		
ICI	  Tutti gli altri pazienti	 	 	 
Osimertinib	 Tutti i pazienti			
CAR-T e TIL	 Pregressa MCV  Tutti gli altri pazienti	 	 	 
RT con volume cardiaco irradiato	 Pregressa MCV			
HSCT	 Tutti i pazienti			

 Rischio molto alto
  Rischio moderato
  Rischio basso
  Altre condizioni
  Classe I
  Classe IIa
  Classe IIb

 ESC

 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-oncologico	PDTA N. 17
--	--	-------------------

Figura1 Indicazione all'Ecocardiogramma Color-Doppler e al dosaggio dei biomarcatori al basale sulla base della terapia cardiotossica e del rischio del paziente.

8.6 FOLLOW-UP CARDIOLOGICO CLINICO STRUMENTALE

L'esecuzione degli ecocardiogrammi al follow-up terrà conto del rischio basale di tossicità cardiovascolare e del farmaco antineoplastico assunto.

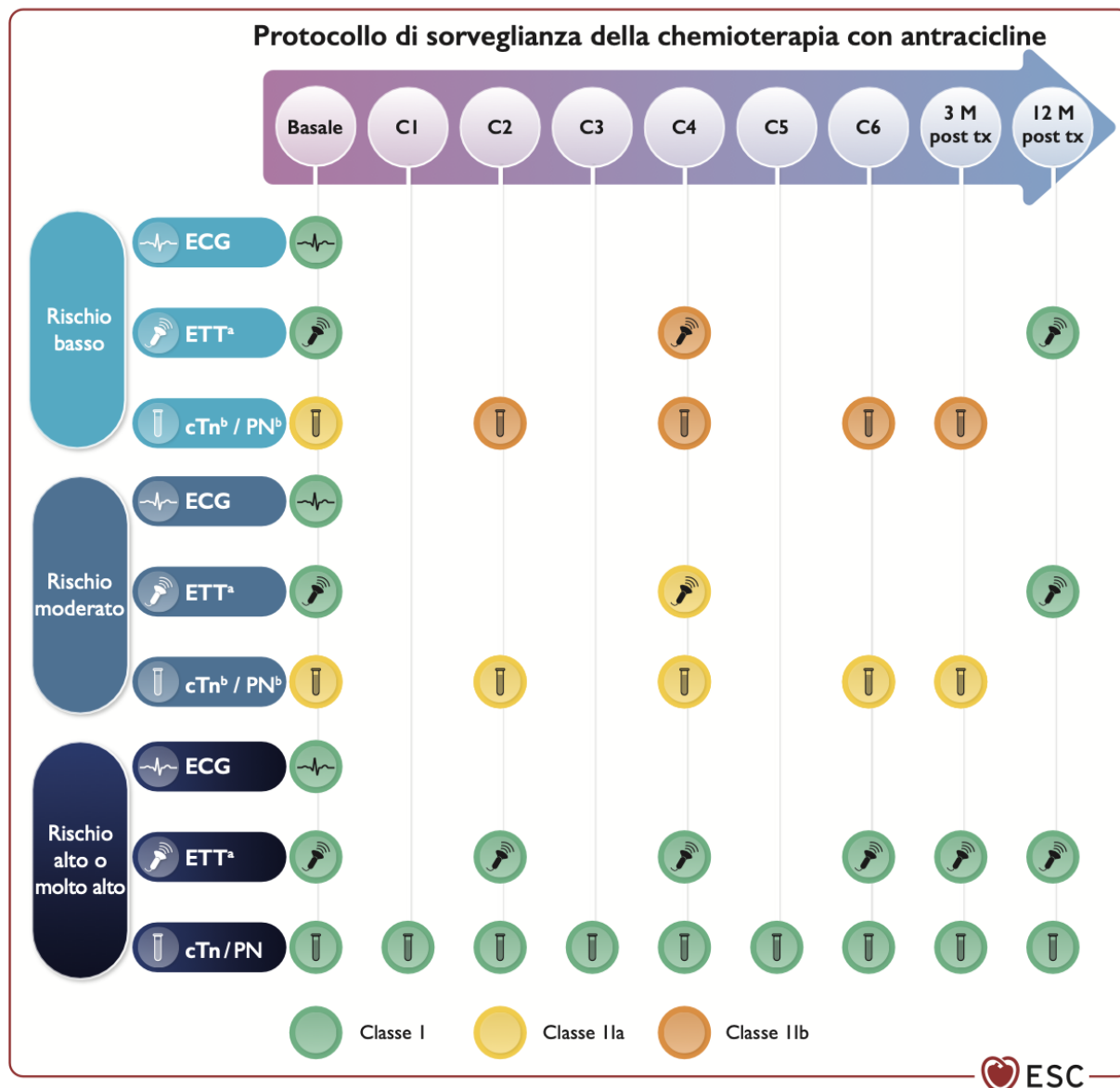
Antracicline

- Nei pazienti a rischio alto e molto alto di cardiotossicità, l'ecocardiogramma deve essere eseguito ogni 2 cicli di trattamento ed entro i primi 3 mesi dal completamento della terapia (IC).
- In tutti i pazienti adulti sottoposti a chemioterapia con antracicline si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico entro i primi 12 mesi dal completamento della terapia (IB).

Fig 3.

- Nei pazienti a rischio moderato, l'ecocardiogramma deve essere preso in considerazione dopo una dose cumulativa ≥ 250 mg/mq di doxorubicina o equivalente (IIa).
- Nei pazienti a basso rischio può essere preso in considerazione di eseguire un ulteriore esame ecocardiografico dopo una dose cumulativa ≥ 250 mg/m² di doxorubicina o equivalente (IIb).
- Il protocollo di sorveglianza prevede inoltre il dosaggio dei biomarcatori come da schema sotto riportato (Fig. 4)

Figura 3: Sorveglianza con ecocardiogramma e biomarkers nei pazienti in terapia con antracicline

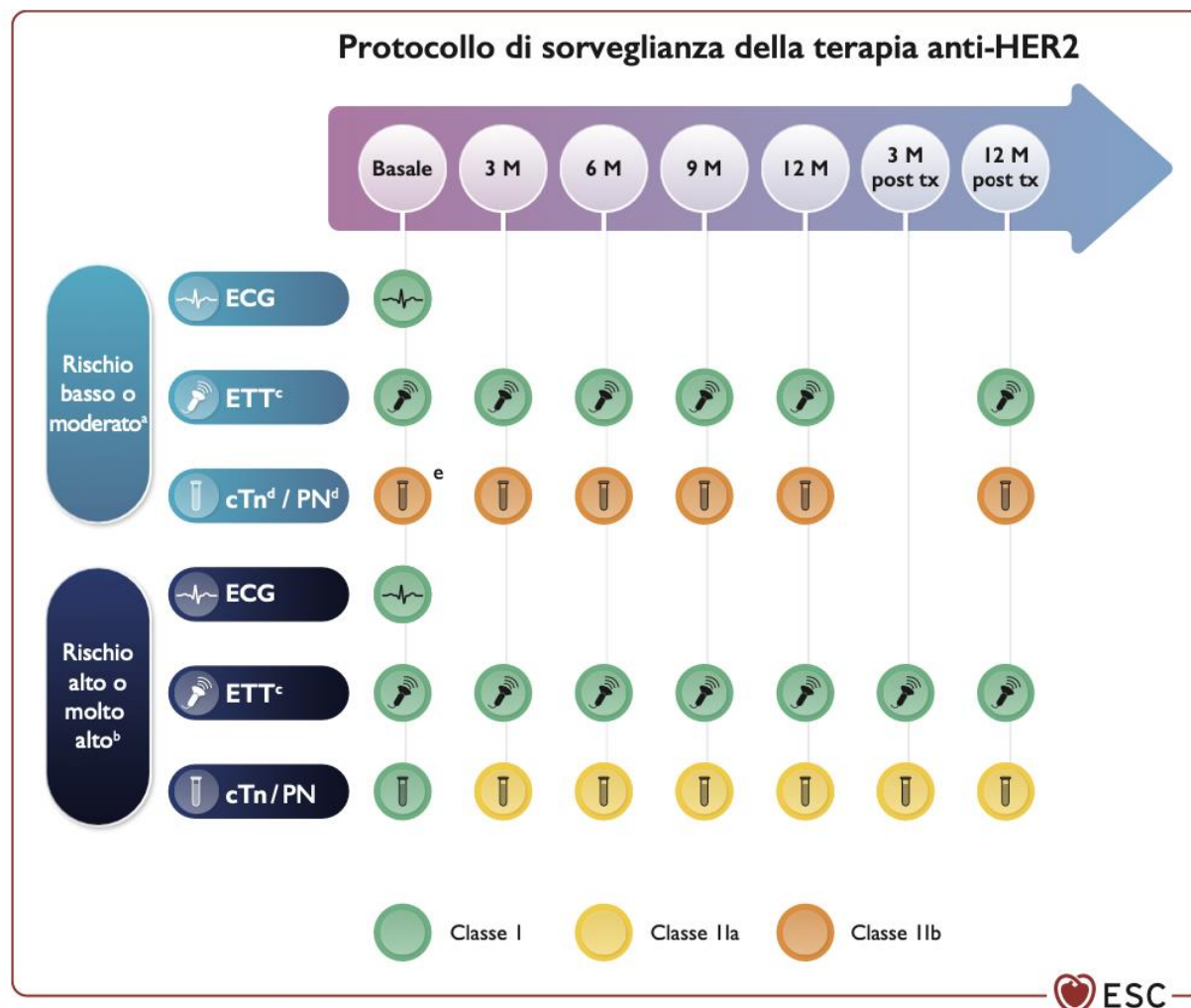


 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio- oncologico	PDTA N. 17
--	--	-------------------

8.6.1 Farmaci anti-HER2

- Nei pazienti sottoposti a terapia mirata anti-HER2 neoadiuvante o adiuvante si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico ogni 3 mesi ed entro i primi 12 mesi dal completamento della terapia, in maniera indipendente dal rischio basale (IB).
- Nelle pazienti con EBC HER2+ asintomatiche a basso rischio senza alterazioni all'ETT a 3 mesi può essere preso in considerazione di ridurre la frequenza del monitoraggio con ETT ad ogni 4 mesi (II b)
- Nei pazienti con tumore metastatico HER2+ si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico ogni 3 mesi durante il primo anno; successivamente la frequenza della sorveglianza può essere ridotta **ad ogni 6 mesi se il paziente è asintomatico e non presenta tossicità cardiovascolare, dopo il primo anno di trattamento.**
- Il protocollo di sorveglianza prevede inoltre il dosaggio dei biomarcatori come da schema sotto riportato (Fig. 5)

Figura 4: Sorveglianza con ecocardiogramma e biomarkers nei pazienti in terapia con anti-HER2



8.6.2 FARMACI INIBITORI DELL'ANGIOGENESI

- Nei pazienti a rischio basso, l'ecocardiogramma dovrebbe essere eseguito solo al basale.
- Nei pazienti a rischio moderato in terapia con antiangiogenetici può essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico ogni 4 mesi durante il primo anno di trattamento.
- Nei pazienti a rischio alto o molto alto in terapia con farmaci inibitori dell'angiogenesi un esame ecocardiografico deve essere preso in considerazione ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento

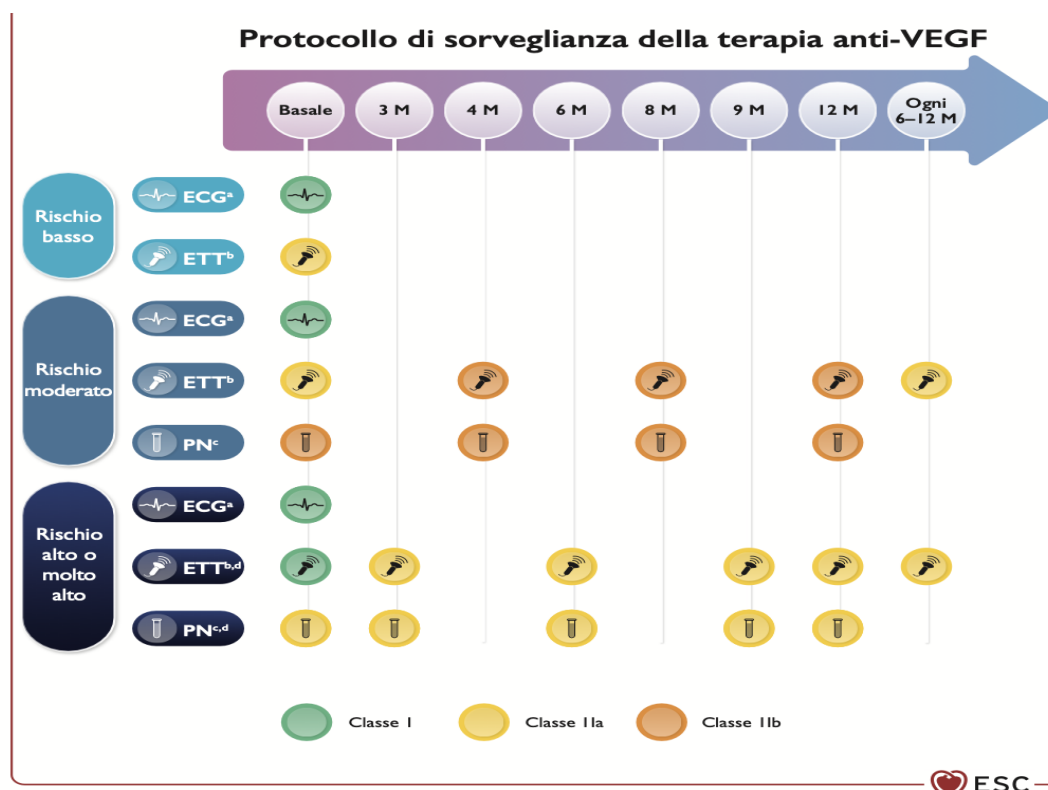
 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-oncologico	PDTA N. 17
--	--	------------

- Nei pazienti a rischio moderato e alto/molto alto che necessitano di terapia a lungo termine con farmaci anti-angiogenetici deve essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico ogni **6 -12 mesi dopo il primo anno di trattamento.**
- Nei pazienti in terapia con inibitori dell'angiogenesi a rischio moderato-alto di prolungamento del QTc si raccomanda di monitorare il QTc ogni mese nei primi 3 mesi e ogni 3-6 mesi successivamente.
- Nei pazienti in terapia con farmaci anti-angiogenetici si raccomanda il monitoraggio domiciliare della

Pressione arteriosa da eseguire ogni giorno durante il primo ciclo di trattamento e ogni 2-3 settimane successivamente.

- Il protocollo di sorveglianza prevede inoltre il dosaggio dei peptidi natriuretici come da schema sotto riportato (Fig. 6)

Fig. 5: Sorveglianza con ecocardiogramma e biomarkers nei pazienti in terapia con anti-VEGF



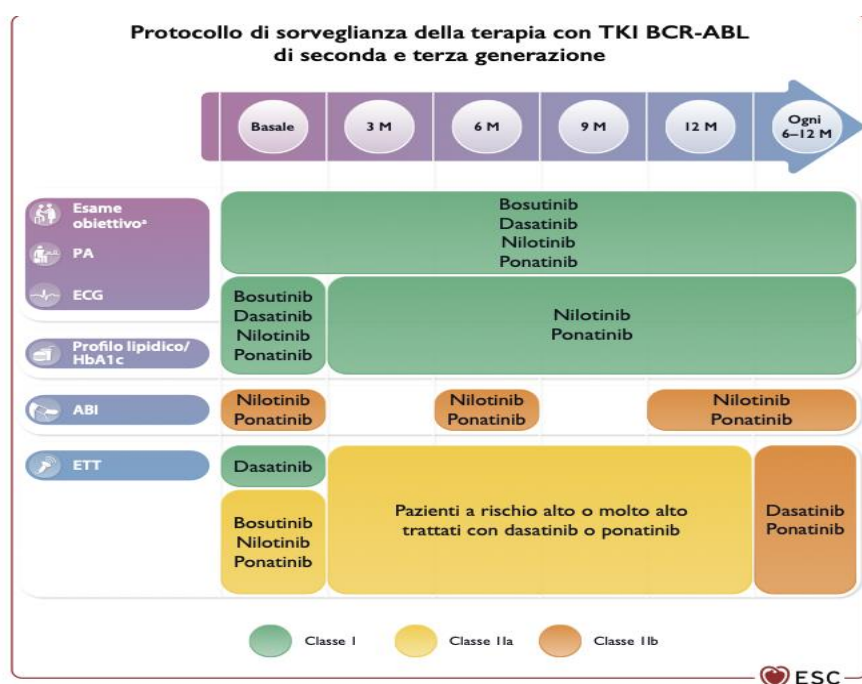
 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-oncologico	PDTA N. 17
--	--	------------

8.6.3 FARMACI INIBITORI DELLA TIROSIN CHINASI BCR-ABL (TKI ANTIBCR-ABL)

- Prima di iniziare la terapia con TKI BCR-ABL di seconda o terza generazione, in tutti i pazienti deve essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico al basale.
- Nei pazienti candidati a terapia con dasatinib si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale.
- **Nei pazienti a rischio alto o molto alto in terapia con dasatinib o ponatinib deve essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento.**
- **Nei pazienti che necessitano di terapia a lungo termine (>12 mesi) con ponatinib o dasatinib può essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico ogni 6-12 mesi.**
- Nei pazienti in terapia con nilotinib o ponatinib si raccomanda di eseguire la

valutazione del rischio CV ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e ogni 6-12 mesi successivamente. Tale valutazione deve comprendere l'esame obiettivo con valutazione dei polsi, la misurazione della pressione arteriosa, l'ECG con misurazione dell'intervallo QTc, la misurazione dell'assetto lipidico completo e dell'emoglobina glicata e nel caso di nilotinib e ponatinib la misurazione dell'indice caviglia braccio (ABI) per il rischio correlato di arteriopatia periferica.

Figura 6: Sorveglianza nei pazienti in terapia con TKI BCR-ABL di seconda e terza generazione



 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-oncologico	PDTA N. 17
--	--	------------

8.6.4 FARMACI INIBITORI DEL PROTEASOMA (PI):

- In tutti i pazienti con mieloma multiplo candidati a trattamento con PI si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale, comprensivo della valutazione per AL-CA .
- Nei pazienti a rischio alto o molto alto trattati con carfilzomib deve essere presa in considerazione la sorveglianza ecocardiografica da eseguire ogni 3 cicli di trattamento .
- Nei pazienti a rischio moderato-basso trattati con carfilzomib può essere presa in considerazione la sorveglianza ecocardiografica da eseguire ogni 3 cicli di trattamento.
- Nei pazienti con AL-CA trattati con PI deve essere presa in considerazione la sorveglianza ecocardiografica da eseguire ogni 3-6 mesi.
- Nei pazienti trattati con carfilzomibim e bortezomib deve essere presa in considerazione la determinazione dei livelli dei PN al basale e ad ogni ciclo durante i primi 6 cicli di trattamento.
- Nei pazienti con AL-CA si raccomanda la determinazione dei livelli di PN e di cTn al basale e ogni 3-6 mesi.

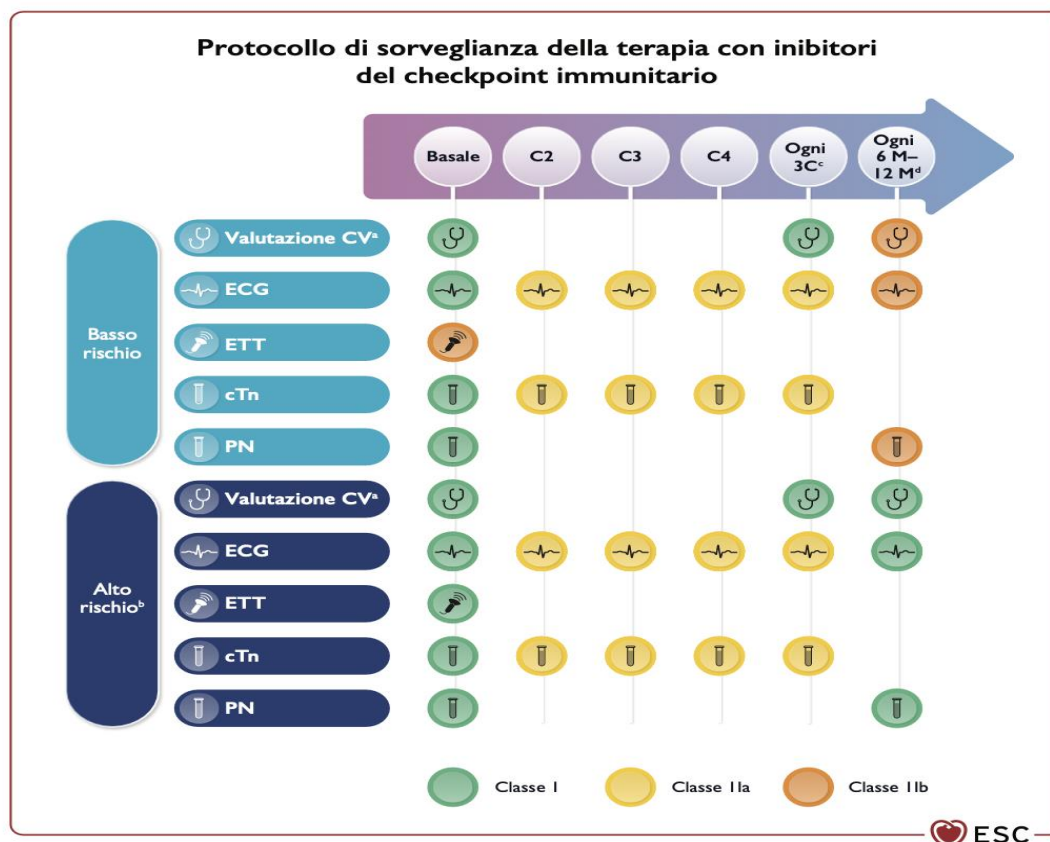
Figura 7 . Sorveglianza nei pazienti in terapia con Inibitori dei proteosomi



8.6.5 FARMACI INIBITORI DEI CHECKPOINTS IMMUNITARI (ICI)

- Prima di iniziare la terapia con ICI in tutti i pazienti si raccomanda di eseguire un ECG e la determinazione dei livelli di PN e cTn.
- **Prima di iniziare la terapia con ICI, nei pazienti ad alto rischio si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale.**
- **Prima di iniziare la terapia con ICI, in tutti i pazienti può essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico al basale.**
- L'ecocardiogramma in corso di terapia con ICI andrà ripetuto se incremento significativo dei biomarkers o comparsa di sintomi cardiologici.
- Per identificare la presenza di tossicità cardiovascolare subclinica correlata alla terapia con ICI deve essere preso in considerazione di eseguire ripetuti ECG e misurazioni seriate dei livelli di cTn prima della seconda, terza e quarta dose di ICI, riducendo la frequenza ad ogni 3 dosi fino alla fine del trattamento se i risultati sono nella norma.
- Nei pazienti ad alto rischio che necessitano di terapia con ICI a lungo termine (>12 mesi) si raccomanda di eseguire una valutazione CV ogni 6-12 mesi.
- In tutti i pazienti che necessitano di terapia con ICI a lungo termine (>12 mesi) può essere preso in considerazione di eseguire una valutazione CV ogni 6-12 mesi.

Figura 8 . Sorveglianza nei pazienti in terapia con farmaci inibitori dei checkpoints immunitari (ICI)



 Direzione Generale Risk Management e Qualità	Percorso Diagnostico terapeutico Cardio-oncologico	PDTA N. 17
--	--	-------------------

9. INDICATORI DI MONITORAGGIO E DI ESITO

- Numero di visite cardiologiche inviate dall'oncologo/numero totale di pazienti in trattamento oncologico (valore atteso $\geq 70\%$)
- Tempo medio di esecuzione della prima valutazione <15 giorni (valore atteso $\geq 70\%$) valutata in base alla data richiesta oncologo- data pianificata dal cardiologo
- Numero di pazienti sottoposti a valutazione multidisciplinare in caso di alto rischio/ numero richieste (valore atteso $> 90\%$ dei pazienti)

Indicatori di qualità percepita:

- Soddisfazione del paziente, rilevata attraverso questionari condivisi, rispetto al percorso assistenziale. - Tasso di aderenza annuale al follow-up ambulatoriale.

Questo PDTA ha lo scopo di garantire un percorso assistenziale integrato e di elevata qualità per i pazienti oncologici presso il Policlinico “P. Giaccone”, al fine di migliorare l'efficacia clinica e la qualità della vita dei pazienti.

MONITORAGGIO E VALUTAZIONE

Il monitoraggio del PDTA correlato alle liste di attesa prevede la compilazione e la cadenza trimestrale da parte del Responsabile scientifico aziendale del PDTA di una scheda che si trova nella sezione PDTA –documenti , che dopo essere stata debitamente compilata , andrà inoltrata via email al referente aziendale dei PDTA

10. CONSERVAZIONE E DIFFUSIONE

Il PDTA dopo essere stata approvata viene codificata, archiviata presso la Direzione Sanitaria di Presidio e ritrasmessa all'Unità Operativa proponente.

L'U.O. proponente provvederà alla conservazione della Procedura nei luoghi indicati e alla sua diffusione a tutti i soggetti facenti parte della “lista di distribuzione” che praticamente ha lo scopo di far pervenire il documento agli operatori e alle UU.OO che devono utilizzarla.

Completata la diffusione, la Procedura si considera operativa.

Il Responsabile dell'U.O. di Risk Management e Qualità provvede alla rimozione dal sito aziendale della documentazione obsoleta. Inoltre conserverà in format elettronico la documentazione rimossa dal sito aziendale per un tempo illimitato

I Referenti per la Qualità e Rischio Clinico delle UU.OO. provvedono a ritirare le copie cartacee dei documenti obsoleti utilizzando il modulo Mod_RMQ/ 1 n.2, segregando la documentazione obsoleta in un raccoglitore opportunamente identificato. Una copia sarà disponibile e consultabile sul sito web aziendale nell'area riservata. .

Data 24/05/2025	Rev.0	Pagina 27 di 27
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		