

LINEE GUIDA

Linee guida ESC 2022 sulla cardio-oncologia in collaborazione con European Hematology Association (EHA), European Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) e International Cardio-Oncology Society (IC-OS)

elaborate dalla task force sulla cardio-oncologia
della Società Europea di Cardiologia (ESC)

Autori/Membri della Task Force

Alexander R. Lyon (Chairperson) (UK), Teresa López-Fernández (Chairperson) (Spagna),
Liam S. Couch (Coordinatore) (UK), Riccardo Asteggiano (Italia), Marianne C. Aznar¹ (UK),
Jutta Bergler-Klein (Austria), Giuseppe Boriani (Italia), Daniela Cardinale (Italia), Raul Cordoba² (Spagna),
Bernard Cosyns (Belgio), David J. Cutter (UK), Evandro de Azambuja (Belgio), Rudolf A. de Boer (Olanda),
Susan F. Dent³ (USA), Dimitrios Farmakis (Cipro), Sofie A. Gevaert (Belgio), Diana A. Gorog (UK),
Joerg Herrmann³ (USA), Daniel Lenihan³ (USA), Javid Moslehi (USA), Brenda Moura (Portogallo),
Sonja S. Salinger (Serbia), Richard Stephens (UK), Thomas M. Suter (Svizzera), Sebastian Szmit (Polonia),
Juan Tamargo (Spagna), Paaladinesh Thavendiranathan (Canada), Carlo G. Tocchetti (Italia),
Peter van der Meer (Olanda), Helena J.H. van der Pal (Olanda), ESC Scientific Document Group

Revisori del Documento

Patrizio Lancellotti (Coordinatore) (Belgio), Franck Thuny (Coordinatore) (Francia), Magdy Abdelhamid (Egitto),
Victor Aboyans (Francia), Berthe Aleman¹ (Olanda), Joachim Alexandre (Francia), Ana Barac³ (USA), Michael A. Borger (Germania),
Ruben Casado-Arroyo (Belgio), Jennifer Cautela (Francia), Jolanta Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croazia),
Alain Cohen-Solal (Francia), Kreena Dhiman (UK), Stéphane Ederhy (Francia), Thor Edvardsen (Norvegia), Laurent Fauchier (Francia),
Michael Fradley³ (USA), Julia Grapsa (UK), Sigrun Halvorsen (Norvegia), Michael Heuser² (Germania), Marc Humbert (Francia),
Tiny Jaarsma (Svezia), Thomas Kahan (Svezia), Aleksandra Konradi (Russia), Konstantinos C. Koskinas (Svizzera),
Dipak Kotecha (UK), Bonnie Ky³ (USA), Ulf Landmesser (Germania), Basil S. Lewis (Israele), Ales Linhart (Repubblica Ceca),
Gregory Y.H. Lip (UK), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Katarzyna Malaczynska-Rajpold (UK), Marco Metra (Italia),
Richard Mindham (UK), Marie Moonen (Belgio), Tomas G. Neilan (USA), Jens Cosedis Nielsen (Danimarca),
Anna-Sonia Petronio (Italia), Eva Prescott (Danimarca), Amina Rakisheva (Kazakistan), Joe-Elie Salem (Francia),
Gianluigi Savarese (Svezia), Marta Sitges (Spagna), Jurrien ten Berg (Olanda), Rhian M. Touyz (Canada/UK),
Agnieszka Tycinska (Polonia), Matthias Wilhelm (Svizzera), Jose Luis Zamorano (Spagna)

¹Rappresentante della European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO); ²rappresentante della European Hematology Association (EHA); ³rappresentante dell'International Cardio-Oncology Society (IC-OS)

G Ital Cardiol 2023;24(2 Suppl 1):e1-e130

Parole chiave. Amiloidosi cardiaca da catene leggere; Antracicline; Aritmie; Biomarker; Cancro; Cardio-oncologia; Cardiopatia ischemica; Cardiotossicità; Chemioterapia; Ecocardiografia; Fibrillazione atriale; Fluoropirimidine; Immunoterapia; Inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF); Inibitori del proteasoma; Ipertensione arteriosa; Ipertensione polmonare; Linee guida; Malattia coronarica; Malattie del pericardio; Miocardite; Prolungamento del QTc; Radioterapia; Risonanza magnetica cardiaca; Sindrome da carcinoide; Sopravvissuti al cancro; Strain; Stratificazione del rischio; Terapia di deprivazione androgenica; Terapia ormonale; Trapianto di cellule staminali ematopoietiche; Trastuzumab; Tromboembolismo venoso; Trombosi; Tumore cardiaco; Valvulopatia.

Organismi specialistici ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Associazioni: Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Comitati: Council of Cardio-Oncology, Council on Hypertension, Council on Valvular Heart Disease.

Gruppi di Lavoro: Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Pharmacotherapy, e-Cardiology, Myocardial Function, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Thrombosis.

Forum dei Pazienti

LINEE GUIDA ESC 2022 CARDIO-ONCOLOGIA

Disclaimer: le Linee Guida ESC esprimono l'opinione dell'ESC e si basano su un'accurata valutazione delle conoscenze medico-scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura. L'ESC non ha alcuna responsabilità nel caso di contraddizioni, divergenze e/o ambiguità tra le Linee Guida ESC e le altre raccomandazioni o linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica, in particolare in riferimento al buon uso dell'assistenza sanitaria e delle strategie terapeutiche. I medici sono invitati a prendere in considerazione le Linee Guida ESC nel loro esercizio del giudizio clinico e nella definizione ed implementazione di strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche. Va tuttavia precisato che esse non sopprimono la responsabilità individuale di ciascun medico di dover prendere le decisioni più appropriate in rapporto alle specifiche condizioni di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo medico curante quando indicato o necessario. Analogamente, esse non esentano il medico dal tenere in debita considerazione gli aggiornamenti delle raccomandazioni o delle linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica al fine di gestire ciascun paziente alla luce dei dati scientificamente riconosciuti ai sensi dei rispettivi obblighi etici e professionali. È inoltre responsabilità del medico verificare le normative vigenti circa l'utilizzo di ciascun farmaco o dispositivo medico al momento della loro prescrizione.

© 2022 Società Europea di Cardiologia – Tutti i diritti riservati. Per la richiesta di permessi: journals.permissions@oup.com

Tradotto da: 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) (Eur Heart J 2022;43:4229-361 – doi: 10.1093/eurheartj/ehac244). Traduzione a cura dell'Italian Federation of Cardiology, l'ESC non è in alcun modo responsabile dei contenuti della versione tradotta

1. Prefazione.....	4	6.1.3. Miocardite associata alla terapia con inibitori del checkpoint immunitario e insufficienza cardiaca non infiammatoria.....	54
2. Introduzione.....	5	6.1.4. Terapie CAR-T e TIL e disfunzione cardiaca.....	58
2.1. Il cancro e i bisogni cardiovascolari del paziente oncologico.....	6	6.1.5. Scompenso cardiaco durante trapianto di cellule staminali ematopoietiche.....	59
2.2. Ruolo dei servizi di cardio-oncologia.....	7	6.1.6. Sindrome Takotsubo e cancro.....	59
2.3. Principi generali della cardio-oncologia.....	7	6.2. Malattia coronarica.....	59
3. Definizioni di tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale.....	7	6.2.1. Sindromi coronariche acute.....	59
4. Stratificazione del rischio di tossicità cardiovascolare prima della terapia antitumorale.....	7	6.2.2. Sindromi coronariche croniche.....	62
4.1. Approccio generale al rischio di tossicità cardiovascolare nel paziente oncologico.....	10	6.3. Valvulopatie.....	62
4.2. Anamnesi e valutazione clinica.....	16	6.4. Aritmie cardiache.....	63
4.3. Elettrocardiogramma.....	17	6.4.1. Fibrillazione atriale.....	63
4.4. Biomarker cardiaci.....	19	6.4.2. Prolungamento dell'intervallo QT corretto e aritmie ventricolari.....	67
4.5. Imaging cardiovascolare.....	20	6.4.3. Bradiaritmie.....	70
4.6. Valutazione della fitness cardiopolmonare.....	22	6.5. Ipertensione arteriosa.....	71
4.7. Valutazione del rischio cardiovascolare prima di un intervento di chirurgia oncologica.....	22	6.6. Trombosi ed eventi tromboembolici.....	72
4.8. Test genetico.....	22	6.6.1. Tromboembolismo venoso.....	72
5. Prevenzione e monitoraggio delle complicanze cardiovascolari durante terapia antitumorale.....	22	6.6.2. Tromboembolismo arterioso.....	73
5.1. Principi generali.....	22	6.6.3. Trombosi intracardiaca.....	73
5.2. Strategie di prevenzione primaria.....	23	6.6.4. Terapia anticoagulante.....	74
5.2.1. Prevenzione primaria della tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale durante chemioterapia con antracicline.....	23	6.6.4.1. Trattamento e prevenzione secondaria del tromboembolismo venoso.....	75
5.2.2. Prevenzione primaria della tossicità cardiovascolare indotta dalla radioterapia.....	25	6.6.4.2. Prevenzione primaria del tromboembolismo venoso.....	76
5.3. Strategie di prevenzione secondaria.....	25	6.7. Complicanze emorragiche.....	76
5.4. Sorveglianza cardiovascolare durante la terapia antitumorale.....	25	6.7.1. Pazienti ad alto rischio.....	76
5.4.1. Biomarker cardiaci.....	26	6.7.2. Terapia antiaggregante.....	76
5.4.2. Imaging cardiaco.....	26	6.7.3. Gestione dei sanguinamenti.....	77
5.5. Protocolli di monitoraggio della tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale.....	27	6.8. Arteriopatia periferica.....	77
5.5.1. Chemioterapia con antracicline.....	27	6.9. Ipertensione polmonare.....	77
5.5.2. Terapie mirate anti-HER2.....	28	6.10. Malattie del pericardio.....	78
5.5.3. Fluoropirimidine.....	29	6.10.1. Pericardite.....	78
5.5.4. Inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare.....	30	6.10.2. Versamento pericardico.....	79
5.5.5. Inibitori multitarget della tirosinchinasi BCR-ABL.....	31	7. Valutazione del rischio cardiovascolare dopo completamento della terapia antitumorale.....	79
5.5.6. Inibitori della tirosinchinasi di Bruton.....	33	7.1. Valutazione cardiovascolare nei primi 12 mesi dal completamento della terapia antitumorale cardiottossica.....	79
5.5.7. Terapie per il mieloma multiplo.....	36	7.2. Quali sopravvissuti al cancro necessitano di sorveglianza cardiovascolare nel primo anno post-trattamento oncologico?.....	80
5.5.8. Trattamento con inibitori del fibrosarcoma rapidamente accelerato e della proteinchinasi mitogeno-attivata.....	39	7.3. Gestione della disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale alla valutazione di fine trattamento.....	81
5.5.9. Inibitori del checkpoint immunitario.....	40	7.4. Test da sforzo cardiopolmonare e funzionalità cardiorespiratoria alla valutazione di fine trattamento.....	81
5.5.10. Terapia di deprivazione androgenica per il carcinoma prostatico.....	42	7.5. Ruolo della riabilitazione cardiaca.....	81
5.5.11. Terapia endocrina per il carcinoma mammario.....	44	8. Follow-up a lungo termine e complicanze cardiovascolari croniche nei sopravvissuti al cancro.....	83
5.5.12. Inibitori delle chinasi 4/6 ciclina-dipendenti.....	45	8.1. Sopravvissuti al cancro.....	83
5.5.13. Inibitori della chinasi del linfoma anaplastico.....	45	8.1.1. Adulti sopravvissuti al cancro in età pediatrica e adolescenziale.....	83
5.5.14. Inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico.....	45	8.1.2. Adulti sopravvissuti al cancro.....	84
5.5.15. Terapie CAR-T e TIL.....	46	8.2. Disfunzione miocardica e scompenso cardiaco.....	87
5.5.16. Radioterapia.....	47	8.3. Malattia coronarica.....	88
5.5.17. Trapianto di cellule staminali ematopoietiche.....	49	8.4. Valvulopatie.....	89
5.5.18. Altri trattamenti antitumorali.....	50	8.5. Arteriopatia periferica e ictus.....	89
6. Diagnosi e gestione della tossicità cardiovascolare acuta e subacuta nei pazienti in terapia antitumorale.....	50	8.6. Complicanze pericardiche.....	89
6.1. Disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale.....	52	8.7. Aritmie e patologie del sistema nervoso autonomo.....	90
6.1.1. Disfunzione cardiaca correlata alla chemioterapia con antracicline.....	52	8.8. Sindrome metabolica, dislipidemie, diabete mellito e ipertensione.....	90
6.1.2. Disfunzione cardiaca correlata alla terapia mirata anti-HER2.....	53	8.9. La gravidanza nelle donne sopravvissute al cancro.....	90
		8.10. Ipertensione polmonare.....	91
		9. Specifiche popolazioni.....	91
		9.1. Tumori cardiaci.....	91

9.2. Donne in gravidanza affette da tumore.....	91
9.2.1. Disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco	93
9.2.2. Tromboembolismo venoso ed embolia polmonare.....	93
9.3. Valvulopatie secondarie a sindrome da carcinoide	95
9.4. Amiloidosi cardiaca da catene leggere.....	97
9.5. Dispositivi elettronici cardiaci impiantabili.....	98
10. Informazione, comunicazione e autogestione del paziente	102
11. Ruolo delle società scientifiche nella promozione e nello sviluppo della cardio-oncologia nella medicina moderna	103
12. Messaggi chiave.....	103
13. Esigenze del futuro.....	104
14. Le lacune nelle evidenze	105
15. "Cosa fare" e "cosa non fare": i messaggi delle linee guida.....	106
16. Indicatori di qualità per la cardio-oncologia.....	114
17. Materiale supplementare	114
Bibliografia.....	114

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

2D	bidimensionale
3D	tridimensionale
5-FU	5-fluorouracile
ACE-I	inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina
ADT	terapia di deprivazione androgenica
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation
AI	inibitori dell'aromatasi
AL-CA	amiloidosi cardiaca da catene leggere
ALK	chinasi del linfoma anaplastico
ARB	antagonista recettoriale dell'angiotensina
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
ASCVD	AtheroSclerotic Cardiovascular Disease
ASPIRE	Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone vs Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed Multiple Myeloma
ATAC	"Arimidex" and Tamoxifen Alone or in Combination
AVK	antagonisti della vitamina K
BC	carcinoma mammario
BCR-ABL	breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus
BIG	Breast International Group
BNP	peptide natriuretico di tipo B
BPAC	bypass aortocoronarico
BTK	tirosinchinasi di Bruton
CAD	malattia coronarica
CARDIOTOX	CARDIOvascular TOXicity induced by cancer-related therapies
CAR-T	cellule T con recettore chimerico per l'antigene calcio-antagonista
CCB	calcio-antagonista
CCTA	angio-tomografia computerizzata coronarica
CDK4/6	inibitori delle chinasi 4/6 ciclina-dipendenti
CIED	dispositivo elettronico cardiaco impiantabile
COMPASS-CAT	prospective Comparison of Methods for thromboembolic risk assessment with clinical Perceptions and Awareness in real-life patients- Cancer Associated Thrombosis
CPET	test da sforzo cardiopolmonare
CPG	Linee Guida di Pratica Clinica
CRF	fitness cardiorespiratoria
CRS	sindrome da rilascio di citochine
CTR-CVT	tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale
CS	sopravvissuti al cancro
CTLA-4	antigene-4 associato ai linfociti T citotossici
cTn	troponina cardiaca
CTRCD	disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale
CV	cardiovascolare
DAPT	duplice terapia antiaggregante
DASISION	DASatinib vs Imatinib Study In treatment-Naïve chronic myeloid leukemia patients
DM	diabete mellito
DVS	disfunzione ventricolare sinistra
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
ECG	elettrocardiogramma
EGFR	recettore del fattore di crescita epidermico
ENGAGE AF-TIMI 48	Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48
ENOXACAN	Enoxaparin and Cancer
EP	embolia polmonare
ERS	European Respiratory Society
ESC	Società Europea di Cardiologia

ESC-CCO
ESH
ETT
EuroSCORE

e.v.
FA
FEVS
FRCV
GLS
GnRH
GVHD
HER2

HFA
HIIT
HSCT
hs-cTn
IAP
ICD
ICI
ICOS
IM
IP
LAA
LGE
LMC
MACE
MCV
MHD
MM
MUGA
MV
NOAC
NT-proBNP

PA
PAD
PAP
PCI
PD-1
PD-L1
PET
PI
PN
PRECISE-DAPT

PRONOUNCE

QTc
QTcf
RAF
RCT
RMC
ROCKET AF

RT
SC
SCA
SCA-NSTE

SCC
SCORE2
SCORE2-OP

SEER
SMART
STS-PROM

SYNTAX

TAVI
TC
TdP
TEA
TEV
TIL
TKI
TMD

Comitato di Cardio-Oncologia dell'ESC
Società Europea dell'Iperensione Arteriosa
ecocardiografia transtoracica
European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
per via endovenosa
fibrillazione atriale
frazione di eiezione ventricolare sinistra
fattori di rischio cardiovascolare
strain longitudinale globale
ormone di rilascio delle gonadotropine
malattia del trapianto contro l'ospite
recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano
Heart Failure Association
allenamento a intervalli ad alta intensità
trapianto di cellule staminali ematopoietiche
troponina cardiaca ad alta sensibilità
ipertensione arteriosa polmonare
defibrillatore cardiaco impiantabile
inibitori del checkpoint immunitario
International Cardio-Oncology Society
infarto miocardico
ipertensione polmonare
auricola sinistra
captazione tardiva di gadolinio
leucemia mieloide cronica
eventi cardiovascolari avversi maggiori
malattia cardiovascolare
dose cardiaca media
mieloma multiplo
imaging nucleare con acquisizione multipla
megavolt
anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K
frammento N-terminale del propeptide
natriuretico di tipo B
pressione arteriosa
arteriopatia periferica
pressione arteriosa polmonare
procedura coronarica percutanea
proteina di morte cellulare programmata 1
ligando della proteina di morte cellulare programmata 1
tomografia ad emissione di positroni
inibitori del proteasoma
peptidi natriuretici
PREdicting bleeding Complications In patients under Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy
A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Advanced Prostate Cancer and Cardiovascular Disease
intervallo QT corretto
intervallo QT corretto con la formula di Fridericia
fibrosarcoma rapidamente accelerato
trial randomizzato controllato
risonanza magnetica cardiaca
Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
radioterapia
scompenso cardiaco
sindrome coronarica acuta
sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST
sindrome coronarica cronica
Systematic Coronary Risk Estimation 2
Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons
Surveillance, Epidemiology, and End Results
Second manifestations of arterial disease
Society of Thoracic Surgeons-Predicted Risk of Mortality
SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery
impianto transcateretere di valvola aortica
tomografia computerizzata
torsione di punta
tromboembolismo arterioso
tromboembolismo venoso
linfociti infiltranti il tumore
inibitori della tirosinchinasi
team multidisciplinare

TRV	velocità di rigurgito tricuspidale
TTS	sindrome Takotsubo
TVP	trombosi venosa profonda
VA	aritmie ventricolari
VEGFI	inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare
VHD	valvulopatia
VS	ventricolare sinistra

1. PREFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al fine di coadiuvare i professionisti sanitari nella scelta della migliore strategia gestionale per ciascun paziente affetto da una determinata patologia. Le linee guida e le raccomandazioni mirano a facilitare le decisioni del professionista sanitario nella sua pratica clinica quotidiana, ma non devono intendersi sostitutive del rapporto medico-paziente. Le decisioni finali devono essere prese dal professionista sanitario sulla base dell'appropriatezza in relazione alle specifiche condizioni di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo caregiver.

Le linee guida sono destinate all'uso da parte degli operatori sanitari e, allo scopo di garantire a tutti gli utenti l'accesso alle raccomandazioni più recenti, sono rese disponibili gratuitamente dalla Società Europea di Cardiologia (ESC). Tuttavia, in considerazione del fatto che il linguaggio tecnico può essere passibile di fraintendimenti, si fa presente che l'ESC declina ogni responsabilità al riguardo.

Negli ultimi anni l'ESC ha emanato numerose linee guida e, tenuto conto del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché ogni decisione risultasse trasparente a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e la pubblicazione delle linee guida ESC sono disponibili sul sito

web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>). Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici.

Oltre alla pubblicazione delle linee guida per la pratica clinica, l'ESC è promotrice di diversi registri internazionali sulle malattie cardiovascolari (MCV) e sulle varie tipologie di intervento, che ricadono sotto la denominazione di EURObservational Research Programme. Tali registri costituiscono uno strumento fondamentale per poter valutare i procedimenti diagnostico-terapeutici, l'impiego delle risorse e l'aderenza alle linee guida e si prefiggono di fornire una maggiore conoscenza della pratica medica a livello europeo e nel resto del mondo sulla base di dati di elevata qualità raccolti durante la pratica clinica routinaria. Inoltre, sono stati elaborati dall'ESC una serie di indicatori di qualità per la valutazione del livello di implementazione delle linee guida, di cui possono avvalersi non solo l'ESC ma anche le strutture ospedaliere, gli operatori ed i servizi sanitari per misurare la qualità della pratica clinica o per utilizzarli, unitamente ai messaggi chiave delle linee guida, nell'ambito di programmi educazionali, allo scopo di migliorare la qualità dell'assistenza e gli outcome clinici.

I membri di questa Task Force sono stati selezionati dall'ESC in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia. La procedura di selezione è stata condotta con l'obiettivo di garantire un mix rappresentativo di membri, prevalentemente provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche dell'ESC, secondo criteri di diversità e inclusione, in particolar modo per quanto riguarda il genere e il paese di origine. È stata eseguita una disamina critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. I livelli di evidenza e la

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

Classi delle raccomandazioni	Definizione		Espressione consigliata
	Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace.	È raccomandato/indicato
	Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento.	
	Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia.	Deve essere preso in considerazione
	Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione.	Può essere preso in considerazione
	Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso.	Non è raccomandato

Tabella 2. Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi.
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati.
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi, registri.

forza delle raccomandazioni relativamente a specifiche opzioni diagnostico-terapeutiche sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato più avanti. La Task Force si è attenuta alle procedure di voto dell'ESC e tutte le raccomandazioni sottoposte a votazione hanno raggiunto almeno il 75% dei membri votanti.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state revisionate sulla base delle norme ESC che regolamentano la dichiarazione dei conflitti di interesse e, oltre ad essere disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>), sono state raccolte in un report e pubblicate contestualmente alle linee guida in un documento supplementare. Tale procedimento è atto a garantire la trasparenza e a prevenire potenziali bias durante la preparazione e la revisione del documento. Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si sia verificata durante il periodo di stesura del documento è stata notificata all'ESC e aggiornata. La Task Force è stata interamente finanziata dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica (CPG) supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida, come pure è responsabile del relativo processo di approvazione. Le linee guida ESC sono sottoposte ad un'approfondita revisione da parte del Comitato CPG e di esperti, inclusi diversi membri provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche, nonché dalle Società Cardiologiche Nazionali. Dopo aver apportato le opportune modifiche, il documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della Task Force e la versione definitiva, previa approvazione da parte del Comitato CPG, viene pubblicata sullo *European Heart Journal*. Le linee guida sono state elaborate dopo un'accurata valutazione delle conoscenze mediche e scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura.

Il compito di redigere le linee guida ESC prevede anche la predisposizione di mezzi formativi e di programmi di implementazione delle raccomandazioni, compresa la realizzazione di versioni tascabili, diapositive riassuntive, schede riassuntive per i medici non specialisti e versioni elettroniche per le applicazioni digitali (smartphone, ecc.). Tuttavia, essendo queste versioni in forma abbreviata, quando necessario si deve sempre fare riferimento alla versione integrale, disponibile gratuitamente sul sito web dell'ESC, nonché sul sito web dello *European Heart Journal*. Le Società Cardiologiche Nazionali affiliate all'ESC sono esortate a patrocinare, adottare, tradurre e mettere in pratica tutte le linee guida ESC. È necessario prevedere dei programmi di implementazione, in quanto è stato documentato che l'applicazione meticolosa delle raccomandazioni cliniche può portare ad un miglioramento dell'outcome.

Il professionista sanitario è invitato a prendere in debita considerazione le linee guida ESC nell'esercizio del suo giudizio clinico, nonché nella definizione e implementazione delle strategie mediche preventive e diagnostico-terapeutiche. Le linee guida ESC non sopperiscono comunque alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, laddove necessario e/o indicato, il caregiver. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti nel proprio paese inerenti

ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione, rispettando laddove opportuno le norme etiche che disciplinano la loro professione.

In queste linee guida viene proposto anche l'utilizzo off-label di alcuni farmaci nei casi in cui sussista un livello di evidenza sufficiente che ne dimostri l'appropriatezza clinica in determinate condizioni o nei pazienti che possano trarre beneficio dalla terapia raccomandata. Tuttavia, le decisioni finali devono essere prese dal professionista sanitario su base individuale, prestando particolare attenzione:

- alla situazione di ciascun paziente. A tal riguardo si precisa che, salvo diverse disposizioni delle normative nazionali, l'utilizzo off-label dei farmaci deve essere limitato a quelle situazioni che coincidono con l'interesse del paziente in termini di qualità, sicurezza ed efficacia delle cure, e solamente dopo aver informato il paziente ed ottenuto il suo consenso;
- alle normative sanitarie di ciascun paese, alle indicazioni fornite dagli enti regolatori governativi e, laddove applicabile, alle norme etiche a cui sono soggetti i professionisti sanitari.

2. INTRODUZIONE

Queste linee guida ESC, le prime sulla cardio-oncologia, hanno lo scopo di coadiuvare gli operatori sanitari nella loro assistenza al paziente oncologico prima, durante e dopo il trattamento antineoplastico in termini di salute cardiovascolare (CV) e benessere, nonché di fornire delle indicazioni sulle definizioni, la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della tossicità CV correlata alla terapia antitumorale (CTR-CVT) e la gestione delle MCV causate direttamente o indirettamente dalla neoplasia. Per quest'area della medicina esistono solamente pochi studi ed evidenze su cui basare il processo decisionale e, nel caso di limitate evidenze, vengono fornite indicazioni basate sul consenso degli esperti per guidare i professionisti sanitari.

In queste linee guida sono incluse le definizioni di CTR-CVT (Sezione 3)¹, viene suggerito un approccio personalizzato alla cura basato sulla valutazione del rischio di tossicità CV al basale (Sezione 4) e vengono indicati nuovi protocolli per la sorveglianza CV in corso di trattamento antineoplastico (Sezione 5). La gestione della CTR-CVT acuta è descritta nella Sezione 6, dove i pazienti con cancro attivo sono quelli che ricevono un trattamento antitumorale. In tutte queste sezioni, il processo decisionale dipende sia dal rapporto rischio/beneficio correlato all'efficacia del trattamento oncologico, sia dalla gravità e dall'impatto della CTR-CVT. Vengono fornite le indicazioni per i primi 12 mesi successivi al completamento di trattamenti cardiotossici (Sezione 7), quando cioè può insorgere una MCV subacuta e quando vengono esaminati i pazienti che hanno sviluppato CTR-CVT durante il trattamento. Nella Sezione 8 sono riportate le modalità diagnostiche e gestionali delle complicanze CV a lungo termine di precedenti terapie antitumorali, vale a dire dopo oltre 12 mesi dal completamento del trattamento cardiotossico, e l'inserimento nelle strategie generali per la sopravvivenza dei sopravvissuti al cancro (CS), con nuove raccomandazioni sulla sorveglianza a lungo termine per i pazienti ad alto rischio.

La Sezione 9 è dedicata a specifiche popolazioni di pazienti affetti da MCV direttamente causate dalla neoplasia o che

richiedono considerazioni particolari. La Sezione 10 fornisce informazioni sul coinvolgimento del paziente nelle proprie cure e l'ultima sezione evidenzia il ruolo dell'ESC e del Comitato di Cardio-Oncologia dell'ESC (ESC-CCO).

Il rischio CTR-CVT è una variabile dinamica in quanto il rischio si modifica durante il percorso di cura (Figura 1, Video 1). Il rischio assoluto di CTR-CVT è importante per poter comprendere e soppesare il beneficio assoluto derivante dalla terapia antitumorale prima e durante il trattamento, anche se il rischio di CTR-CVT può essere influenzato da diversi fattori, tra cui l'implementazione di trattamenti per la prevenzione primaria, l'ottimizzazione delle MCV preesistenti, la dose, la frequenza e la durata del trattamento antineoplastico, l'in-

sorgenza di complicanze CV durante il trattamento e la loro gravità e, nei CS, il trattamento cumulativo complessivo ricevuto, il tempo trascorso dal termine del trattamento e l'interazione con altre MCV.

2.1. Il cancro e i bisogni cardiovascolari del paziente oncologico

A partire dagli anni '90 si è assistito ad una continua diminuzione della mortalità cancro-relata testimoniata da un costante aumento dei CS^{2,3} e, in questo contesto, gli effetti collaterali correlati al trattamento hanno assunto una maggiore importanza. La gestione della CTR-CVT influisce enormemente sia sul tipo di trattamento antineoplastico che può ricevere il paziente,

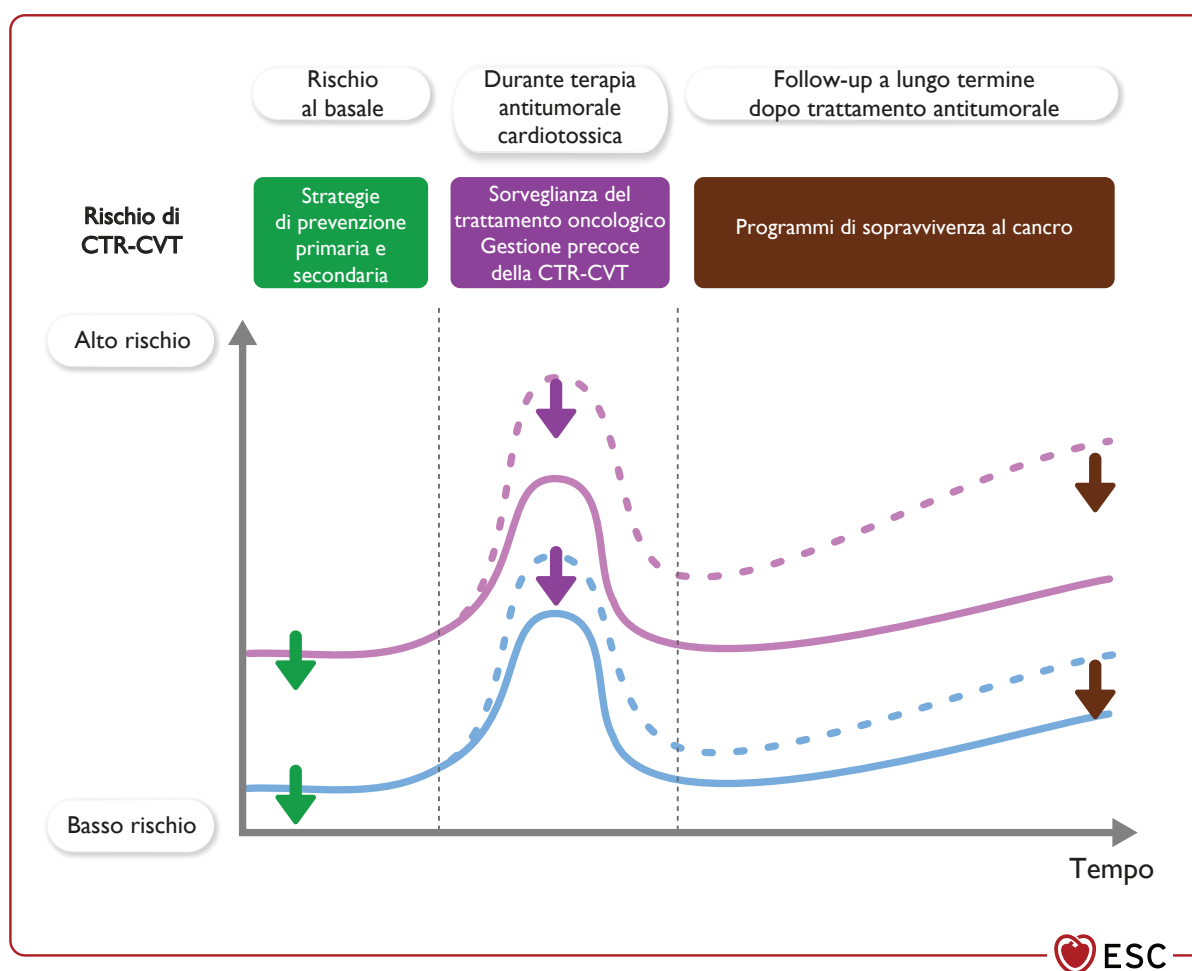


Figura 1. Video 1 Illustrazione centrale. Evoluzione dinamica del rischio di tossicità cardiovascolare nel paziente oncologico nel continuum del trattamento antitumorale.

CTR-CVT, tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare.

Il rischio di CTR-CVT è una variabile dinamica che si modifica durante il percorso di cura ed è influenzato da diversi fattori quali età, storia di cancro, FRCV o MCV preesistenti e pregressa terapia antitumorale cardiotossica. Il rischio di CTR-CVT varia durante e dopo il trattamento in base alla dose, alla frequenza e alla durata del trattamento oncologico (linea continua blu). FRCV o MCV preesistenti o una pregressa terapia antitumorale possono aumentare l'entità del rischio di tossicità CV acuta e a lungo termine (linea continua viola). L'entità del rischio di CTR-CVT varia sempre nel corso del trattamento oncologico e può aumentare o non aumentare gradualmente nel tempo (linee tratteggiate). Una strategia cardio-oncologica può ridurre l'entità della CTR-CVT: (1) ottimizzando la gestione dei FRCV e delle MCV (freccie verdi); (2) prendendo in considerazione strategie di cardioprotezione nei pazienti ad alto rischio (freccie verdi); (3) organizzando la sorveglianza del trattamento oncologico; e (4) instaurando precocemente la cardioprotezione in presenza di CTR-CVT subclinica (freccie viola). La stratificazione del rischio CV eseguita entro i primi 12 mesi dal completamento della terapia antitumorale cardiotossica consente di identificare i sopravvissuti al cancro che necessitano di follow-up a lungo termine. Allo scopo di ridurre al minimo gli eventi CV avversi a lungo termine sono raccomandati programmi di sopravvivenza al cancro nei quali sia prevista la valutazione del rischio CV ogni 12 mesi e la gestione dei FRCV/MCV (freccie marroni).

sia sugli outcome di morbidità e mortalità a breve e lungo termine del paziente oncologico. Una gestione efficace dei pazienti con concomitante cancro e MCV necessita di un particolare interesse e di una specifica expertise da parte dell'operatore sanitario che ha portato alla formazione di questa nuova disciplina della cardio-oncologia^{4,5}. In un recente documento ESC-CCO sono descritti i criteri appropriati per l'organizzazione e l'attuazione dei servizi di cardio-oncologia⁵.

2.2. Ruolo dei servizi di cardio-oncologia

L'obiettivo generale della disciplina cardio-oncologica è quello di consentire ai pazienti oncologici di ricevere il miglior trattamento antineoplastico in sicurezza, riducendo al minimo la CTR-CVT durante l'intero continuum delle cure⁵. Prima di iniziare una terapia antitumorale dal noto profilo di tossicità CV, il team cardio-oncologico deve identificare e trattare i fattori di rischio CV (FRCV) e le MCV preesistenti e definire un adeguato programma preventivo e di sorveglianza mirato all'identificazione precoce e alla gestione appropriata delle potenziali complicanze CV (Figura 2). Un altro aspetto importante è la partecipazione a discussioni interdisciplinari sui benefici ed i rischi di determinate terapie antitumorali e l'opportunità della loro prosecuzione o interruzione qualora si manifestino effetti collaterali. Dopo il completamento del trattamento antineoplastico, l'attenzione deve rivolgersi al coordinamento del follow-up e al trattamento a lungo termine. Per i pazienti in terapia antitumorale a lungo termine con rischio di tossicità CV, la sorveglianza deve continuare fino al termine del trattamento⁶⁻⁸. Nei pazienti che necessitano di trattamento per tumori maligni secondari può essere anche opportuna una nuova valutazione del rischio CV.

2.3. Principi generali della cardio-oncologia

Un principio guida della cardio-oncologia è rappresentato dall'integrazione delle discipline cliniche. I provider dei servizi di cardio-oncologia devono necessariamente essere a conoscenza dell'ampio raggio di applicazione della gestione cardiologica, oncologica ed ematologica⁵. Le raccomandazioni formulate riguardano le terapie antitumorali maggiormente consentite (dal punto di vista delle MCV) e più efficaci (dal punto di vista oncologico). L'aggiudicazione degli eventi CV che si verificano nei pazienti in terapia attiva è un altro aspetto importante della pratica cardio-oncologica^{1,3}, in aggiunta alle raccomandazioni sulle migliori pratiche di trattamento e gestione. Tutto ciò include l'intero spettro delle terapie CV, compresa la promozione di uno stile di vita sano ed i trattamenti farmacologici, con dispositivi o chirurgici^{4,9,10}.

Il principio che sottende il decorso dinamico dello sviluppo di CTR-CVT nel paziente oncologico consiste nel fatto che il rischio assoluto dipende dal rischio del paziente in condizioni basali e si modifica nel tempo con l'esposizione a terapie cardiotossiche (Figura 3)¹¹. Questo aspetto è stato recepito nei modelli concettuali, con la successiva creazione di strumenti di stratificazione del rischio in grado di classificare i pazienti oncologici a rischio di complicanze CV basso, moderato, alto e molto alto prima di iniziare il trattamento. Tali strumenti sono stati riportati nelle pubblicazioni della Heart Failure Association (HFA) dell'ESC in collaborazione con l'International Cardio-Oncology Society (ICOS) (vedi Sezione 4)^{12,13}. La gravità, la durata e il tipo di manifestazione della CTR-CVT variano in base al tipo di neoplasia e di trattamento antitumorale. Il rischio stesso può essere interpretato in due modi: da una parte la probabilità che

si sviluppino CTR-CVT, dall'altra la gravità di tale complicanza (Figura 4). Ad esempio, in un paziente che molto probabilmente andrà incontro a CTR-CVT, se tale evento è lieve, il trattamento oncologico non deve essere interrotto. Viceversa, un paziente che presenta una bassa probabilità di sviluppare CTR-CVT potrebbe essere comunque ad alto rischio in rapporto alla gravità dell'evento, che comporterebbe l'interruzione del trattamento antineoplastico, come nel caso di una riduzione significativa della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) fino a valori <40% in corso di chemioterapia con antracicline. Anche la tempistica con la quale si sviluppano tali eventi possono differire sensibilmente. Al termine del trattamento oncologico cardiotossico, si raccomanda di valutare nuovamente il rischio per stabilire le diverse traiettorie a lungo termine della salute CV, influenzate dagli effetti tossici CV permanenti e dalle lesioni cardiache o vascolari indotte da alcune terapie antitumorali, dai FRCV correlati al paziente, da fattori ambientali o stressanti (es. infezioni virali acute). L'obiettivo consiste nell'adottare un approccio personalizzato al fine di ridurre al minimo la CTR-CVT e di migliorare l'outcome sia oncologico che CV.

3. DEFINIZIONI DI TOSSICITÀ CARDIOVASCOLARE CORRELATA ALLA TERAPIA ANTITUMORALE

Per descrivere lo spettro della CTR-CVT sono state proposte diverse espressioni e definizioni, che hanno portato a procedimenti diagnostici e gestionali diffusi al punto da far emergere spesso l'esigenza di armonizzare tali definizioni, giungendo recentemente alla formulazione di definizioni internazionali di CTR-CVT¹ avallate da questa linea guida (Tabella 3 e Tabella S1 del materiale supplementare). Questo documento sarà focalizzato sulle definizioni di consenso relative a cardiomiopatia e scompenso cardiaco (SC), miocardite, tossicità vascolare, ipertensione arteriosa, aritmie cardiache e prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc). Le definizioni di altre manifestazioni di CTR-CVT, come le malattie del pericardio e le valvulopatie (VHD), sono le stesse utilizzate per la popolazione cardiologica generale. In riferimento a danno cardiaco, cardiomiopatia e SC, è raccomandato il termine descrittivo di disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale (CTRCD) che racchiude l'ampio spettro delle possibili presentazioni e il legame eziologico con l'esteso ambito delle varie terapie antitumorali, come la chemioterapia, le terapie mirate, le immunoterapie e la radioterapia (RT).

4. STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DI TOSSICITÀ CARDIOVASCOLARE PRIMA DELLA TERAPIA ANTITUMORALE

Il momento ottimale per valutare l'opportunità di implementare una strategia di prevenzione delle MCV nei pazienti oncologici è in occasione della diagnosi e prima di iniziare il trattamento antineoplastico^{4,5}, in quanto consente al team oncologico non solo di definire la terapia antitumorale tenendo in considerazione il rischio CV, ma anche di educare il paziente sul proprio rischio CV, di personalizzare la sorveglianza CV e le strategie di follow-up e di indirizzare in modo appropriato i pazienti ad alto rischio ai reparti di cardio-oncologia. Queste strategie sono necessarie nell'ottica di mitigare il rischio di MCV e di migliorare l'aderenza ai trattamenti antitumorali efficaci e la sopravvivenza globale.

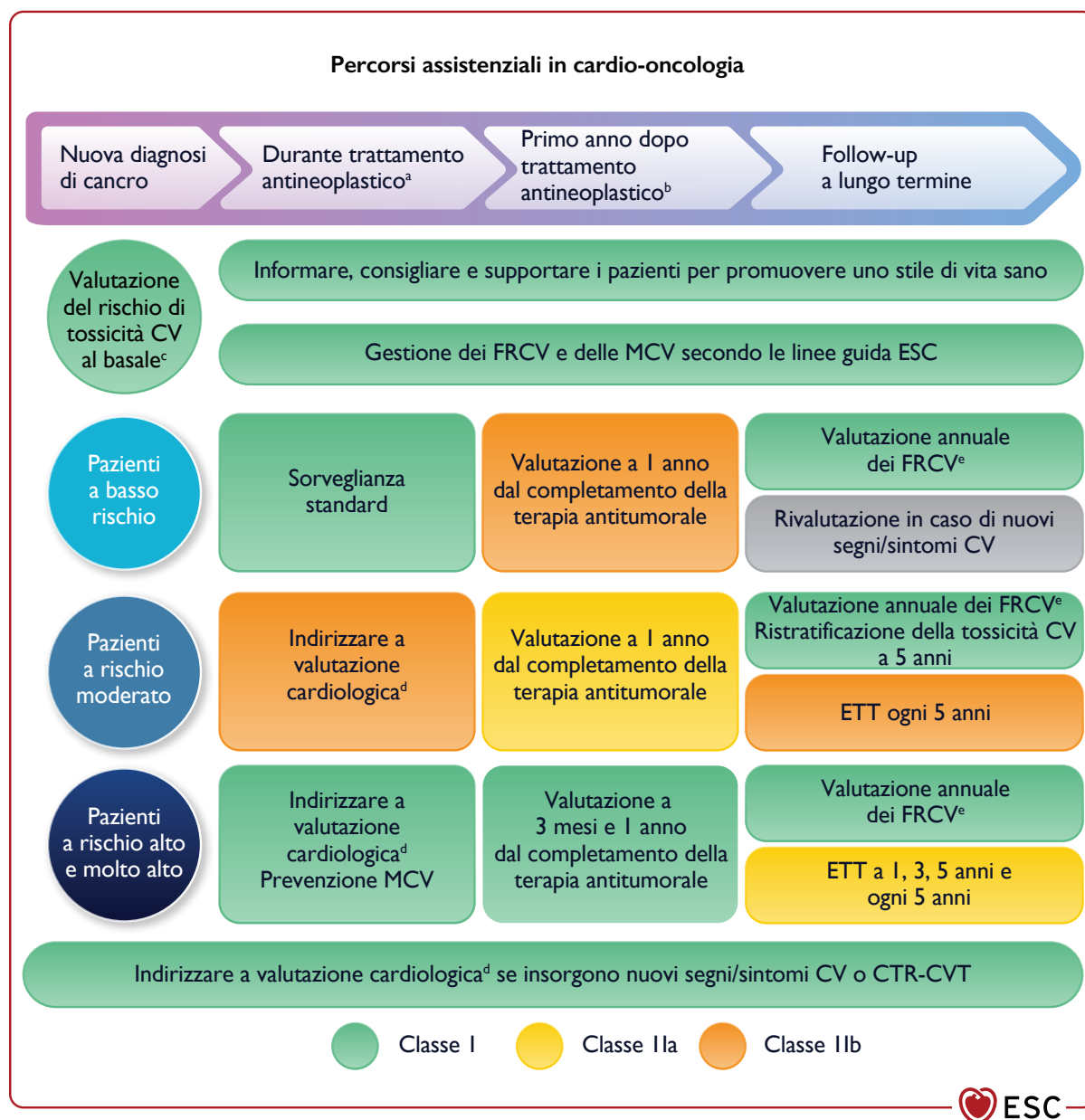


Figura 2. Percorsi assistenziali di cardio-oncologia.

CS, sopravvissuti al cancro; ECG, elettrocardiogramma; CTR-CVT, tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; ESC, Società Europea di Cardiologia; ETT, ecocardiografia transtoracica; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; HbA1c, emoglobina glicata; HFA, Heart Failure Association; ICOS, International Cardio-Oncology Society; MCV, malattia cardiovascolare; PN, peptidi natriuretici.

^aSorveglianza CV in base al rischio di tossicità CV in condizioni basali, al tipo e allo stadio del tumore e al trattamento antineoplastico.

^bNei 12 mesi successivi a trattamento antitumorale cardiotossico si raccomanda di eseguire la valutazione del rischio di CTR-CVT allo scopo di definire il programma assistenziale a lungo termine.

^cNei pazienti oncologici che devono essere sottoposti a terapia antitumorale cardiotossica deve essere preso in considerazione di utilizzare il sistema di calcolo del rischio HFA-ICOS per valutare il rischio di CTR-CVT. In tutti i pazienti oncologici si raccomanda di eseguire una valutazione clinica e l'ECG, mentre in pazienti selezionati, a seconda del rischio di tossicità CV al basale e al tipo di trattamento antineoplastico, sono raccomandati anche l'ecocardiogramma, la determinazione dei biomarker cardiaci o altri test di imaging (vedi Figura 7).

^dSe possibile, si raccomanda di indirizzare il paziente al cardio-oncologo o, in alternativa, ad uno specialista cardiologo esperto nella gestione delle MCV nei pazienti oncologici.

^eNei CS che sono stati trattati con farmaci antitumorali potenzialmente cardiotossici o sono stati sottoposti a RT con irradiazione cardiaca si raccomanda di eseguire ogni 12 mesi la valutazione del rischio CV (comprensiva di anamnesi clinica, valori pressori, profilo lipidico, HbA1c, ECG e determinazione dei livelli di PN).

Checklist per la valutazione del rischio di tossicità CV al basale

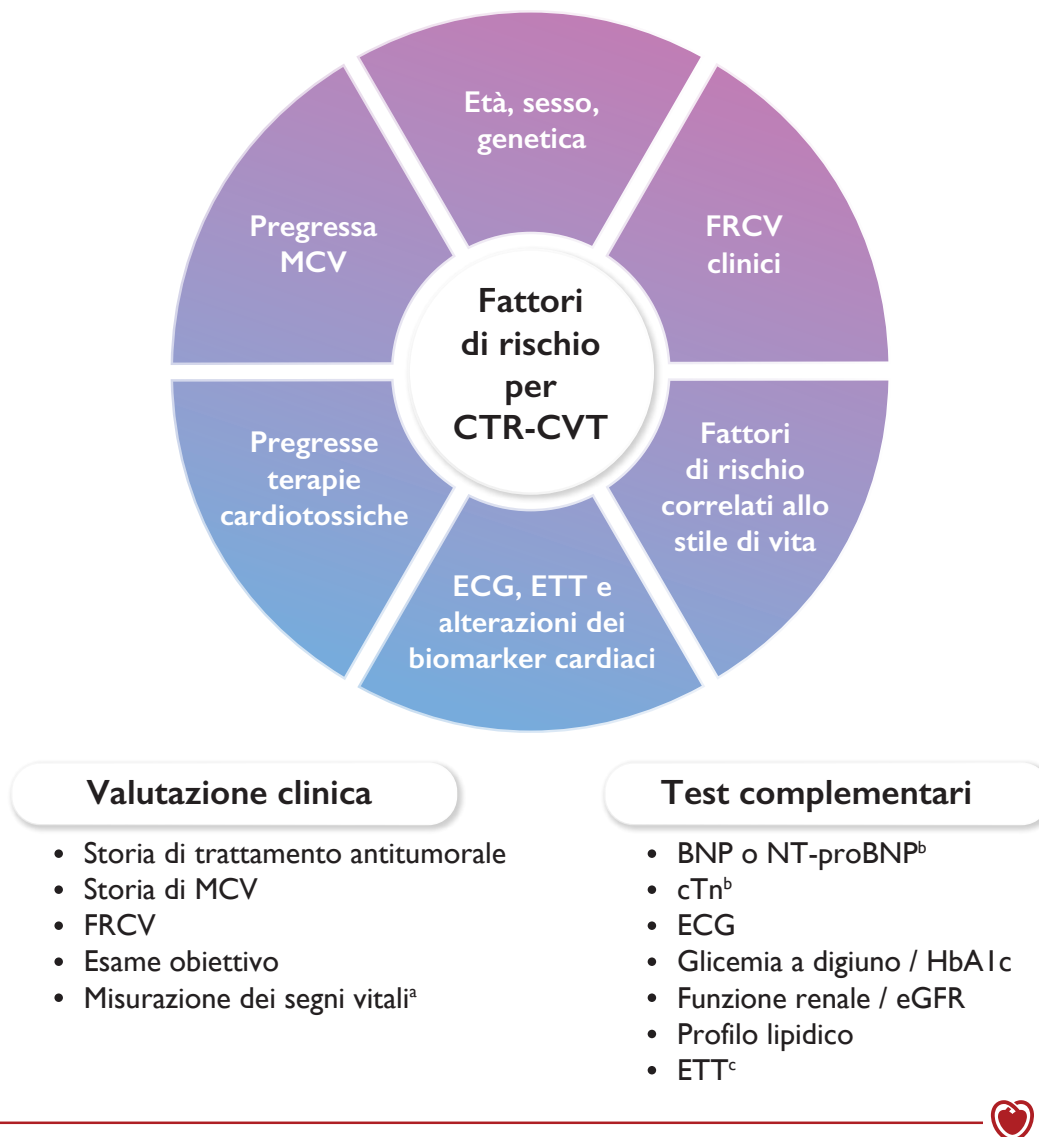


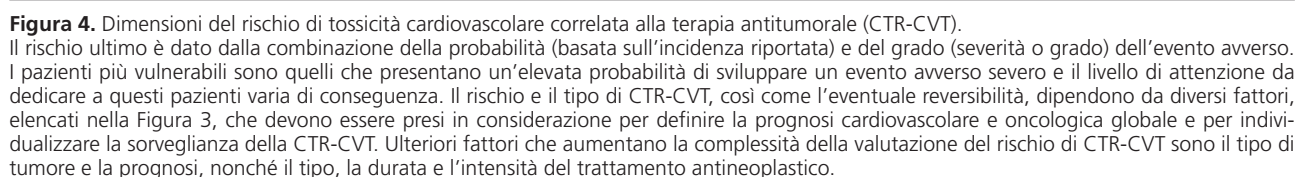
Figura 3. Checklist per la valutazione del rischio di tossicità cardiovascolare al basale.

BNP, peptide natriuretico di tipo B; CTR-CVT, tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale; cTn, troponina cardiaca; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; ETT, ecocardiografia transtoracica; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; HbA1c, emoglobina glicata; MCV, malattia cardiovascolare; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B.

^aInclusa la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, l'altezza, il peso corporeo e l'indice di massa corporea.

^bQuando possibile, i biomarker cardiaci (troponina e peptidi natriuretici) devono essere misurati nei pazienti a rischio di CTR-CVT, interpretando i risultati sulla base delle condizioni cliniche del paziente, del tipo di trattamento antineoplastico e della funzionalità renale.

^cIn pazienti selezionati prendere in considerazione altri test CV complementari: risonanza magnetica cardiaca, angio-tomografia computerizzata, test da sforzo cardiopolmonare (in pazienti selezionati ai fini della stratificazione del rischio preoperatorio [nei casi di cancro polmonare e del colon-retto]). Vedi Sezione 4.6.



porati più fattori di rischio allo scopo di determinare il rischio specifico del paziente²³. È stato pubblicato solo un numero limitato di score di rischio retrospettivi nei pazienti oncologici, la maggior parte dei quali è stato sviluppato per pazienti affetti da specifiche neoplasie, che non possono quindi essere facilmente applicati o estrapolati ad altri tipi di tumori maligni²⁴⁻²⁹. Anche se sono necessarie ulteriori validazioni, per determinare il rischio pre-trattamento di CTR-CVT deve essere preso in considerazione il sistema di valutazione del rischio HFA-ICOS, in quanto facile da utilizzare e implementare nei servizi di onco-ematologia (Tabella 4 e Tabelle S2-S7 del materiale supplementare)^{12,13}. Per la valutazione del rischio CV in condizioni basali possono essere presi in considerazione anche altri calcolatori

Tabella 3. Definizioni di tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale.

CTRCD		
CTRCD sintomatica (SC)^{a,b}	Molto severa	SC che necessita di supporto inotropo, supporto meccanico al circolo o eventuale trapianto cardiaco
	Severa	Ospedalizzazione per SC
	Moderata	Necessità di intensificare il trattamento con diuretici e la terapia dello SC a livello ambulatoriale
	Lieve	Sintomi lievi di SC, nessuna necessità di intensificare la terapia
CTRCD asintomatica	Severa	Nuova riduzione della FEVS a valori <40%
	Moderata	Nuova riduzione della FEVS di almeno il 10% fino a raggiungere valori compresi tra 40-49% <i>OPPURE</i> Nuova riduzione della FEVS inferiore al 10% fino a raggiungere valori compresi tra 40-49% associati ad una nuova riduzione relativa del GLS di oltre il 15% rispetto al basale <i>OPPURE</i> nuova elevazione dei biomarker cardiaci ^c
	Lieve	FEVS ≥50% E nuova riduzione relativa del GLS di oltre il 15% rispetto al basale E/O nuova elevazione dei biomarker cardiaci ^c
Miocardite da ICI (diagnosi sia istopatologica che clinica)		
Diagnosi istopatologica (BEM)	Infiltrati multifocali di cellule infiammatorie con evidente perdita di cardiomiociti al microscopio ottico	
Diagnosi clinica^d	Aumento della cTn (di nuova insorgenza o variazione significativa rispetto al basale) ^e con 1 criterio maggiore o 2 criteri minori dopo aver escluso la presenza di SCA o miocardite infettiva acuta sulla base del sospetto clinico ^f	
	Criterio maggiore:	
	RMC diagnostica per miocardite acuta (secondo i criteri di Lake Louise modificati)	
Gravità della miocardite	Criteri minori:	
	- Sindrome clinica (qualsiasi fra le seguenti: affaticamento, mialgia, dolore toracico, diplopia, ptosi, respiro affannoso, ortopnea, edema agli arti inferiori, palpitazioni, giramenti di testa/vertigini, sincope, miastenia, shock cardiogeno) - Aritmie ventricolari (compreso l'arresto cardiaco) e/o nuova malattia del sistema di conduzione - Declino della funzione sistolica VS associato o meno ad anomalie della cinesi parietale regionale in assenza di pattern indicativo di sindrome Takotsubo - Altri eventi avversi immuno-mediati, in particolare miosite, miopatia, miastenia gravis - RMC indicativa di miocardite^h	
	Fulminante: instabilità emodinamica, SC con necessità di ventilazione invasiva o non invasiva, blocco atrioventricolare completo o di grado avanzato e/o aritmie ventricolari significative Non fulminante: episodi sintomatici ma con stabilità emodinamica ed elettrica e diagnosi incidentale al momento del riscontro di altri eventi avversi immuno-mediati. I pazienti possono presentare una ridotta FEVS senza manifestazioni di malattia severa Resistente alla terapia steroidea: mancata risoluzione della miocardite o miocardite in aggravamento (peggioramento clinico o persistente elevazione della troponina dopo aver escluso altre eziologie) nonostante trattamento con metilprednisolone ad alte dosi	
Risoluzione della miocardite	Risoluzione completa: pazienti con risoluzione completa dei sintomi acuti, normalizzazione dei biomarker e recupero della FEVS dopo l'interruzione della terapia immunosoppressiva. Alla RMC può essere ancora evidente LGE o T1 elevato dovuto a fibrosi ma in assenza di qualsiasi segno di edema acuto In via di risoluzione: progressivo miglioramento dei sintomi e segni clinici, dei biomarker e dei parametri di imaging, ma non ancora normalizzati durante "de-escalation" della terapia immunosoppressiva	

(continua)

Tabella 3. (segue)

Tossicità vascolare (per le definizioni generali in cardiologia, vedi Tabella S1 del materiale supplementare)			
Tossicità vascolare asintomatica	CAD	Tossicità vascolare sintomatica	Ictus
	PAD		Attacco ischemico transitorio
	Malattia carotidea		IM
	Trombosi venosa		SCA
	Trombosi arteriosa		SCC
	Vasoreattività periferica		PAD
	Vasoreattività epicardica		Angina vasospastica
	Vasoreattività microvascolare		Angina microvascolare
			Fenomeno di Raynaud
Ipertensione arteriosa			
Soglia di trattamento dell'ipertensione prima, durante e dopo la terapia	Nei pazienti ad alto rischio CV ¹ : PA sistolica ≥130 mmHg e/o PA diastolica ≥80 mmHg		
	Nei restanti pazienti: PA sistolica ≥140 mmHg e/o PA diastolica ≥90 mmHg		
Soglia di mantenimento della terapia antitumorale	PA sistolica ≥180 mmHg e/o PA diastolica ≥110 mmHg		
Emergenza ipertensiva	Aumento (molto elevato) della PA associato a danno d'organo acuto mediato dall'ipertensione (cuore, retina, cervello, reni e grandi arterie) che necessita di una riduzione immediata della PA per limitare l'estensione o favorire la regressione del danno d'organo		
Aritmie cardiache			
Prolungamento del QT	Prolungato: QTcF >500 ms ²		
Bradicardia	Per le definizioni generali in cardiologia, vedi Tabella S1 del materiale supplementare		
Tachicardia sopraventricolare			
Aritmie ventricolari			
FA			

BEM, biopsia endomiocardica; BNP, peptide natriuretico di tipo B; CAD, malattia coronarica; cTn, troponina cardiaca; CTRCD, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GLS, strain longitudinale globale; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; ICI, inibitori del checkpoint immunitario; IM, infarto miocardico; LGE, captazione tardiva di gadolinio; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PA, pressione arteriosa; PAD, arteriopatia periferica; QTcF, intervallo QT corretto secondo la formula di Fridericia; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SC, scompenso cardiaco; SCA, sindrome coronarica acuta; SCC, sindrome coronarica cronica; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons; VS, ventricolare sinistra.

Per una più estesa descrizione delle definizioni, vedi Tabella S1 del materiale supplementare.

¹Con valori di FEVS e biomarker diagnostici basati sulle linee guida 2021 della Società Europea di Cardiologia per la diagnosi e il trattamento dello SC acuto e cronico¹⁴.

²Per CTRCD sintomatica si intende lo SC quale sindrome clinica costituita da sintomi tipici (es. dispnea, edemi declivi e affaticamento) che possono essere accompagnati da segni (ad es. pressione venosa giugulare elevata, crepitii polmonari ed edema periferico) e che viene tradizionalmente suddiviso in fenotipi distinti in base ai valori di FEVS: $\leq 40\%$ = HFrEF; 41-49% = HFmrEF; $\geq 50\%$ = HFpEF.

³cTnI/cTnT al di sopra del 99° percentile, BNP ≥ 35 pg/ml, NT-proBNP ≥ 125 pg/ml o nuova elevazione significativa rispetto al basale a prescindere dalla variabilità biologica e analitica del metodo utilizzato.

⁴La diagnosi clinica deve essere confermata alla risonanza magnetica o possibilmente alla BEM senza comportare ritardi nel trattamento. Nei pazienti sintomatici, la terapia immunosoppressiva deve essere iniziata tempestivamente in attesa di ulteriori test di conferma.

⁵Possono essere utilizzate sia la troponina I che la troponina T, anche se osservazioni cliniche indicano che la troponina T può risultare falsamente elevata nei pazienti con concomitante miocardite non affetti da miocardite¹⁵⁻¹⁷.

⁶In base ai protocolli locali.

⁷RMC diagnostica: in base ai criteri di Lake Louise modificati¹⁸: criterio basato sulle immagini T2 + criterio basato sulle immagini T1 $\pm$ criteri aggiuntivi (criteri basati sulle immagini T2: aumento globale o regionale del T2 nativo o dell'intensità del segnale T2; criteri basati sulle immagini T1: aumento globale o regionale del T2 nativo o aumento globale o regionale del volume extracellulare o presenza di LGE; criteri aggiuntivi: pericardite e/o disfunzione sistolica VS globale o regionale).

⁸RMC indicativa di miocardite: che risponde ad alcuni ma non a tutti i criteri di Lake Louise modificati. La presenza dei criteri basati sulle immagini T1 o T2 può supportare la diagnosi di miocardite acuta nel contesto di uno scenario clinico appropriato.

⁹SCORE2 (<70 anni), SCORE2-OP (≥ 70 anni) o equivalente¹⁹. Stratificazione del rischio CV: <50 anni: basso rischio $<2.5\%$, rischio moderato tra 2.5% e $<7.5\%$, alto rischio $\geq 7.5\%$; 50-69 anni: basso rischio $<5\%$, rischio moderato tra 5% e $<10\%$, alto rischio $\geq 10\%$; ≥ 70 anni: basso rischio $<7.5\%$, rischio moderato tra 7.5% e $<15\%$, alto rischio $\geq 15\%$.

¹⁰QTcF 480-500 ms: correggere le cause reversibili, ridurre al minimo le altre terapie che inducono un prolungamento del QT, stretto monitoraggio del QTc. È raccomandata la correzione con la formula di Fridericia ($QTcF = QT/RR^{1/3}$)²⁰.

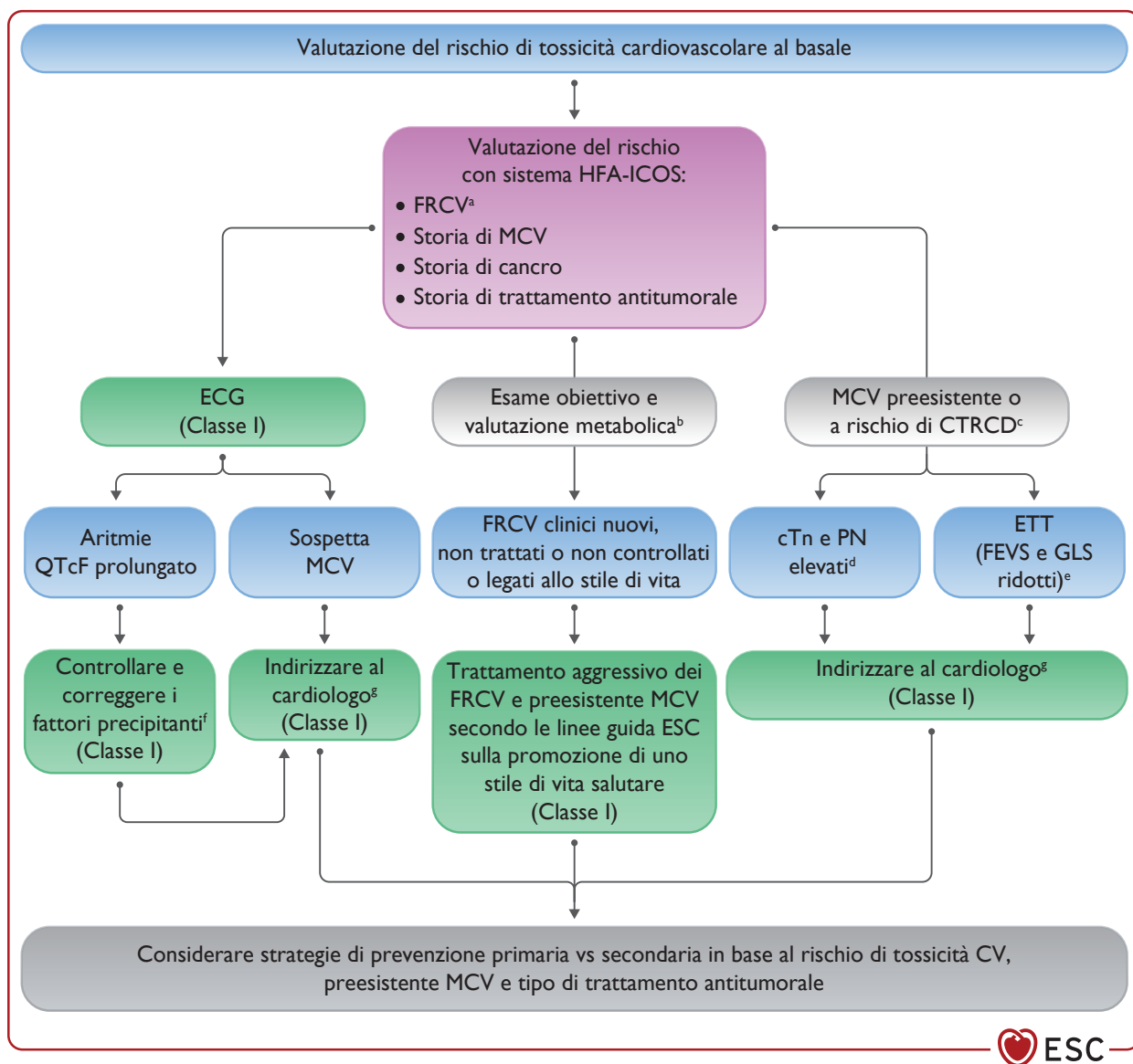


Figura 5. Valutazione del rischio di tossicità cardiovascolare al basale prima della terapia antitumorale.

BNP, peptide natriuretico di tipo B; cTn, troponina cardiaca; CTRCD, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; ESC, Società Europea di Cardiologia; ETT, ecocardiografia transtoracica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; GLS, strain longitudinale globale; HFA, Heart Failure Association; ICOS, International Cardio-Oncology Society; MCV, malattia cardiovascolare; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PN, peptidi natriuretici (BNP e NT-proBNP); QTcF, intervallo QT corretto con la formula di Fridericia.

^aNel valutare i FRCV ottenere informazioni sullo stile di vita non salutare, come la sedentarietà, l'abitudine tabagica e l'assunzione di alcool.

^bVedi Figura 3.

^cIn base al trattamento antitumorale e alla valutazione del rischio con il sistema HFA-ICOS.

^dcTnI/T >99° percentile, BNP ≥35 pg/ml, NT-proBNP ≥125 pg/ml.

^eI pazienti con FEVS <50% in condizioni basali o nel range di normalità (FEVS 50-54%) devono essere indirizzati ad uno specialista cardiologo o cardio-oncologo. Se si esegue l'ETT, la FEVS e il GLS devono essere misurati possibilmente all'ecocardiografia tridimensionale. Qualora non sia disponibile la misurazione del GLS devono essere presi in considerazione altri marker di funzione longitudinale (es. velocità anulare all'eco-Doppler) e quando l'esame ecocardiografico non sia di adeguata qualità diagnostica deve essere presa in considerazione la risonanza magnetica cardiaca.

^fAnemia, infezioni, alterazioni elettrolitiche, disordini metabolici, altri farmaci che inducono un prolungamento del QTc.

^gSe possibile, si raccomanda di indirizzare il paziente al cardio-oncologo o, in alternativa, ad uno specialista cardiologo esperto nella gestione delle MCV nei pazienti oncologici.

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 $\leq$ QTc <480 ms (negli uomini); 460 $\leq$ 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)

Tabella 4. (segue)

Precedente esposizione a						
Antracicline	A	M2 ^h	A	–	A	A
Trastuzumab	–	MA	–	–	–	–
RT toracica sinistra o mediastinica	A	M2	M1	–	M1	M2
Chemioterapia non antracilina	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 tirosinasi; 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.

^aFibrillazione/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 antracicline e trattamento con trastuzumab.

^hPregressa neoplasia (non protocollo di trattamento attuale).

del rischio CV (es. score di rischio SMART [Second manifestations of arterial disease], ADVANCE [Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation], SCORE2 [Systematic Coronary Risk Estimation 2], SCORE2-OP [Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons], ASCVD [Atherosclerotic Cardiovascular Disease], U-Prevent e calcolatori del rischio nel corso della vita [lifetime]), tenendo conto che il cancro stesso può aumentare la probabilità di MCV^{19,23,30,31}.

In tutti i pazienti oncologici che devono essere sottoposti a trattamento antineoplastico nei quali si rilevi una probabilità clinicamente significativa di CTR-CVT, il team oncologico o ematologico ed eventualmente il cardiologo deve prendere in considerazione l'esecuzione di una valutazione del rischio in condizioni basali. Nel caso di pazienti candidati a chemioterapia con antracicline, anche la dose cumulativa totale di antracicline è rilevante e se si prevede che il paziente riceva una

dose di doxorubicina o equivalente ≥250 mg/m² deve essere considerato a rischio più elevato (Tabella 5)³².

I risultati della stratificazione del rischio CV devono essere discussi con il paziente e devono essere trascritti nella documentazione clinica, cosa che consentirà anche la validazione futura di questi strumenti.

Nei pazienti classificati a rischio di CTR-CVT alto o molto alto al basale si raccomanda l'invio al cardiologo (programma di cardio-oncologia o cardiologo esperto nella gestione delle MCV nei pazienti oncologici) (Tabella 4) allo scopo di istituire una strategia volta a mitigare tale rischio³³. I pazienti a rischio moderato possono trarre beneficio da uno stretto monitoraggio cardiaco, da una gestione rigorosa dei classici FRCV e, in casi selezionati, dall'invio al cardio-oncologo (Figura 6). I pazienti a basso rischio possono essere seguiti nell'ambito di un programma oncologico con appropriato invio al cardio-oncologo qualora dovesse svilupparsi CTR-CVT o dovessero insorgere FRCV nuovi o non controllati.

Tabella 5. Dosi equivalenti di antracicline.

	Doxorubicina	Epirubicina	Daunorubicina	Mitoxantrone	Idarubicina ^a
Rapporto dose/tossicità CV	1	0.8	0.6	0.5	5
Dose iso-equivalente	100 mg/m ²	125 mg/m ²	167 mg/m ²	9.5 mg/m ²	20 mg/m ²

CV, cardiovascolare.

Questa tabella si riferisce alle dosi equivalenti di antracicline utilizzando la doxorubicina come riferimento. Da sottolineare che le dosi iso-equivalenti indicate sono derivate dai sopravvissuti al cancro in età pediatrica.

^aI dati per l'idarubicina sono basati su un rapporto stimato di efficacia antitumorale e non sono derivati da dati di cardiotossicità. Il rapporto dose/tossicità CV fornisce un valore da utilizzare per moltiplicare la dose di antracicline per convertire le dosi iso-equivalenti di doxorubicina; ad esempio per convertire 125 mg/m² di epirubicina in dose iso-equivalente di doxorubicina bisogna moltiplicare la dose per 0.8 (125 mg/m² x 0.8 = 100 mg/m² di doxorubicina).

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'approccio generale alla classificazione del rischio di tossicità cardiovascolare

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prima di iniziare una terapia antitumorale potenzialmente cardi tossica, in tutti i pazienti oncologici si raccomanda di eseguire la stratificazione del rischio di tossicità CV ^{c,12,14,19,21,25,28,31} .	I	B
Si raccomanda di comunicare i risultati della valutazione del rischio di tossicità CV al paziente e agli altri professionisti sanitari di competenza.	I	C
Nei pazienti oncologici candidati a terapia antitumorale cardi tossica, per la stratificazione del rischio di tossicità CV deve essere presa in considerazione la valutazione del rischio mediante il sistema HFA-ICOS ¹² .	IIa	C
Nei pazienti classificati a basso rischio di tossicità CV si raccomanda di procedere immediatamente con la terapia antitumorale.	I	C
Nei pazienti classificati a rischio moderato di tossicità CV può essere preso in considerazione l'invio al cardiologo ^{d,e} .	IIb	C
Nei pazienti classificati a rischio alto o molto alto di tossicità CV si raccomanda l'invio al cardiologo ^d prima di iniziare la terapia antitumorale ^f .	I	C
Nei pazienti classificati a rischio alto o molto alto, prima di iniziare il trattamento si raccomanda di discutere e valutare in team multidisciplinare il rischio/beneficio del trattamento antitumorale cardi tossico.	I	C
Si raccomanda di indirizzare al cardiologo ^d i pazienti con cancro e MCV preesistente o risultati alterati alla valutazione del rischio di tossicità CV al basale ^g che necessitano di terapia antitumorale potenzialmente cardi tossica.	I	C

CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GLS, strain longitudinale globale; HbA1c, emoglobina glicata; MCV, malattia cardiovascolare; ULN, limite superiore di normalità.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cAnamnesi clinica ed esame obiettivo, ECG, emocromo completo, HbA1c, profilo lipidico e determinazione dei livelli sierici dei biomarker e/o ETT (in base al tipo di farmaco antitumorale e al rischio di tossicità CV).

^dSe possibile, si raccomanda di indirizzare il paziente al cardio-oncologo o, in alternativa, ad uno specialista cardiologo esperto nella gestione delle MCV nei pazienti oncologici.

^eSenza ritardare il trattamento antitumorale.

^fA meno che non vi sia un'emergenza oncologica che richiede l'inizio immediato del trattamento antitumorale.

^gMCV preesistente moderato-severa o rilievi alterati di nuovo riscontro (livelli sierici dei biomarker cardiaci >ULN; FEVS ≤50%, GLS al di sotto dei valori normali locali, mio-pericardite moderata-severa di prima diagnosi o valvulopatia, alterazioni all'ECG basale).

4.2. Anamnesi e valutazione clinica

Come parte integrante della valutazione del rischio al basale, si raccomanda di eseguire un'accurata anamnesi clinica e l'esame obiettivo. I pazienti oncologici possono essere suddivisi in due categorie in base alla presenza o all'assenza di MCV preesistente. Nei pazienti senza pregressa MCV o CTR-CVT può essere presa in considerazione una strategia di prevenzione primaria, mentre in quelli con MCV pregressa o in atto o con precedente CTR-CVT possono essere attuati interventi di prevenzione secondaria¹².

Si raccomanda di riesaminare i fattori di rischio tradizionali per MCV in quanto, se presenti, devono essere valutati l'efficacia del trattamento e il controllo dei fattori di rischio modificabili nell'ottica di assicurare un controllo ottimale durante la terapia antitumorale^{4,34}. Anche se le recenti tabelle SCORE2 e SCORE2-OP¹⁹ non sono specifiche per i pazienti oncologici, come riferimento per ottimizzare gli obiettivi di trattamento dei FRCV si raccomanda il calcolo del rischio nei pazienti oncologici di età >40 anni (a meno che non siano automaticamente classificati a rischio alto o molto alto in quanto affetti da MCV accertata, diabete mellito [DM], malattia renale o elevati livelli di un singolo fattore di rischio)^{19,31,35}. Deve essere presa in considerazione la storia familiare di MCV precoce in quanto le anomalie genetiche associate a MCV possono predisporre i pazienti oncologici ad un rischio più elevato di CTR-CVT³⁶⁻³⁸. Fattori correlati allo stile di vita come il fumo, il consumo di alcol, la sedentarietà, l'esposizione all'inquinamento e la fragilità rappresentano importanti fattori di rischio sia per il cancro che per le MCV. Devono essere raccolte informazioni sulla storia precedente di cancro, sulle terapie antitumorali cardi tossiche e sulle rispettive dosi, così come i pazienti devono essere interrogati sui sintomi cardiaci tipici (es. dolore toracico durante le attività quotidiane, dispnea da sforzo, ortopnea, palpitazioni ed edema periferico) che possono orientare la valutazione clinica e le indagini da eseguire. L'esame obiettivo deve essere mirato a documentare i segni vitali e a ricercare potenziali indicatori di MCV non diagnosticata come SC, pericardite, VHD o aritmie³⁹⁻⁴².

Il secondo scenario è rappresentato dalla prevenzione secondaria nei pazienti con storia pregressa di MCV, in quanto essendo potenzialmente a rischio alto o molto alto di futuri eventi CV¹², necessitano di una valutazione clinica più estesa della MCV e della relativa severità, nonché dei trattamenti precedenti e attuali. A seconda del tipo e della gravità della MCV, per determinare il livello di rischio può essere opportuno eseguire ulteriori indagini, come l'ecocardiografia a riposo o da sforzo, la risonanza magnetica cardiaca (RMC), l'imaging nucleare di perfusione e l'angio-tomografia computerizzata coronarica (CCTA). La presenza di pregressa MCV non deve indurre a sospendere automaticamente la terapia antitumorale, ma deve essere considerata come un'opportunità per ottimizzare il rischio CV prima e durante il trattamento. Nelle discussioni sul rapporto rischio/beneficio devono essere coinvolti il paziente, l'oncologo o l'ematologo e, se disponibile, il servizio specialistico di cardio-oncologia.

Ulteriori fattori che si aggiungono alla complessità della valutazione del rischio CV basale sono il tipo di tumore e la prognosi, e il tipo, la durata e l'intensità del trattamento antineoplastico (Figura 1)^{4,12,43}. La storia clinica, i rilievi all'esame obiettivo e i fattori di rischio correlati al trattamento antitumorale che contribuiscono allo sviluppo di CTR-CVT sono riassunti nella Tabella S8 del materiale supplementare.

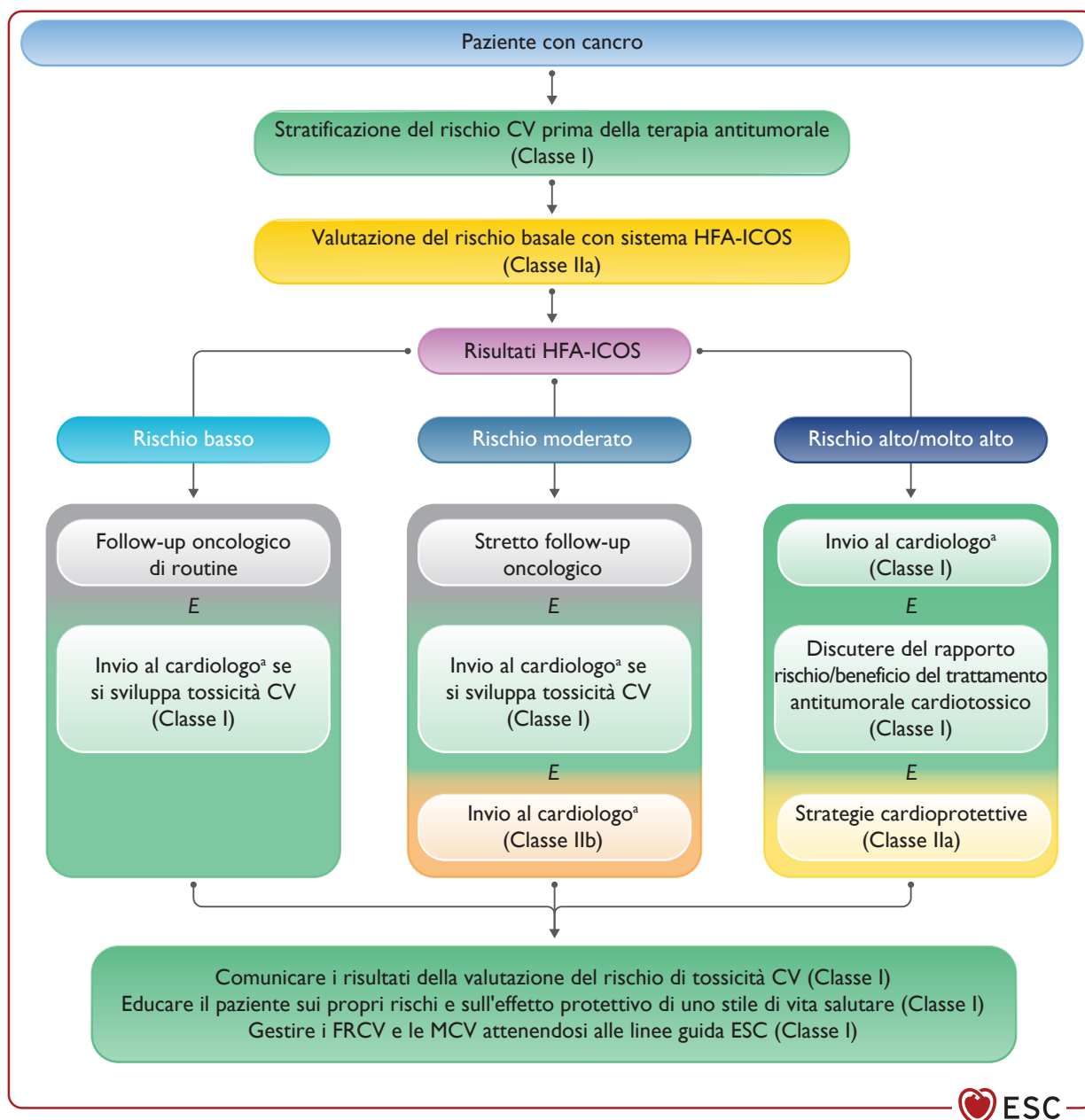


Figura 6. Approccio cardio-oncologico generale dopo aver valutato il rischio di tossicità cardiovascolare con il sistema HFA-ICOS. CV, cardiovascolare; ESC, Società Europea di Cardiologia; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; HFA, Heart Failure Association; ICOS, International Cardio-Oncology Society; MCV, malattia cardiovascolare.

^aSe possibile, si raccomanda di indirizzare il paziente al cardio-oncologo o, in alternativa, ad uno specialista cardiologo esperto nella gestione delle MCV nei pazienti oncologici.

A completamento della valutazione del rischio di CTR-CVT al basale, la raccolta di questi fattori di rischio deve essere analizzata congiuntamente ai reperti derivati dall'ECG basale, dalla determinazione dei biomarker cardiaci e dai test di imaging cardiaco (sintetizzati nella Figura 7).

4.3. Elettrocardiogramma

L'ECG basale a 12 derivazioni è un test rapidamente disponibile che può fornire importanti indizi sulla MCV sottostante. Il riscontro all'ECG di dilatazione delle camere cardiache, di-

sturbi della conduzione, aritmie, ischemia o pregresso infarto miocardico (IM) e bassi voltaggi deve essere interpretato nel contesto clinico. Prima di iniziare un trattamento antitumorale associato notoriamente a prolungamento del QTc⁴⁴⁻⁴⁹ si raccomanda di eseguire un ECG in condizioni basali e di misurare il QTc utilizzando la formula di Fridericia (QTcF)⁴⁴⁻⁴⁸. In caso di QTcF allungato al basale, si raccomanda la correzione delle cause reversibili e l'identificazione delle condizioni genetiche che inducono un prolungamento dell'intervallo QT (vedi Sezione 6.4.2)⁴⁵.

Valutazione clinica CV al basale, esame obiettivo ed ECG sono raccomandati in tutti i pazienti oncologici che devono ricevere terapie cardiotosiche ^a					
	Livello di rischio del paziente	ETT ^b	PN	cTn	
Antracicline	 	 	 	 	
Terapia mirata anti-HER2 ^c	 	 	 	 	
Fluoropirimidine	 Pregressa MCV				
VEGFi	  	  	 		
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					



Figura 7. Raccomandazioni per lo screening al basale del paziente oncologico candidato a trattamento con farmaci potenzialmente cardiotosici. 3D, tridimensionale; ADT, terapia di deprivazione androgenica; AL-CA, amiloidosi cardiaca da catene leggere; BCR-ABL, breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus; BNP, peptide natriuretico di tipo B; CAR-T, cellule T con recettore chimerico per l'antigene; CDK, chinasi ciclina-dipendente; cTn, troponina cardiaca; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GLS, strain longitudinale globale; HER2, recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano; HSCT, trapianto di cellule staminali ematopoietiche; ICI, inibitori del checkpoint immunitario; MCV, malattia cardiovascolare; MEK, proteinchinasi mitogeno-attivata; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PI, inibitori del proteasoma; PN, peptidi natriuretici (BNP e NT-proBNP); RAF, fibrosarcoma rapidamente accelerato; RMC, risonanza magnetica cardiaca; RT, radioterapia; TIL, linfociti infiltranti il tumore; TKI, inibitori della tirosinchinasi; VEGFi, inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare.

^aInclusi i pazienti che devono ricevere ADT per carcinoma prostatico, inibitori di CDK 4/6, ormonoterapia per carcinoma mammario e inibitori della chinasi del linfoma anaplastico.

^bL'ETT è raccomandata quale modalità di imaging di prima scelta per la valutazione della funzione cardiaca. L'ecocardiografia 3D è raccomandata per la misurazione della FEVS. In tutti i pazienti oncologici sottoposti ad esame ecocardiografico, se possibile si raccomanda di misurare il GLS. Quando l'ecocardiografia non sia disponibile o non sia diagnostica deve essere presa in considerazione la RMC.

^cNei pazienti a rischio moderato-basso deve essere presa in considerazione la determinazione dei livelli di cTn al basale (Classe IIa, Livello A) dopo chemioterapia con antracicline ma prima di iniziare la terapia mirata anti-HER2. Nei pazienti a rischio moderato-basso può essere presa in considerazione la determinazione dei livelli di PN e cTn al basale (Classe IIb, Livello C).

^dNei pazienti candidati a trattamento con dasatinib è raccomandata l'esecuzione dell'ecocardiografia al basale (Classe I, Livello C).

^eNei pazienti con AL-CA è raccomandata la determinazione dei livelli di PN e cTn al basale (Classe I, Livello B).

Il riscontro di dilatazione dell'atrio sinistro all'ECG basale prima dell'inizio della terapia con ibrutinib si è dimostrato fattore predittivo per lo sviluppo di fibrillazione atriale (FA) durante chemioterapia^{50,51}. La presenza di un ritardo della conduzione atrioventricolare (AV) o di complessi atriali prematuri è associata allo sviluppo di aritmie atriali nei pazienti sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)⁵².

Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione ECG in condizioni basali

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti che devono iniziare la terapia antitumorale si raccomanda di eseguire un ECG come parte integrante della valutazione del rischio CV al basale.	I	C
Nel caso di alterazioni ECG al basale ^c si raccomanda di indirizzare il paziente al cardiologo ^d .	I	C

CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cMalattia avanzata del sistema di conduzione (blocco di branca sinistra o destra, blocco atrioventricolare di secondo grado, blocco atrioventricolare severo di primo grado con intervallo PR >300 ms); onde Q in due o più derivazioni contigue; ipertrofia ventricolare sinistra; fibrillazione/flutter atriale di nuova diagnosi; prolungamento del QT corretto con la formula di Fridericia ($QTcF = QT/\sqrt{RR}$) >450 ms negli uomini e >460 ms nelle donne o altre preoccupanti anomalie ECG.

^dSe possibile, si raccomanda di indirizzare il paziente al cardio-oncologo o, in alternativa, ad uno specialista cardiologo esperto nella gestione delle MCV nei pazienti oncologici.

4.4. Biomarker cardiaci

La letteratura sull'uso dei biomarcatori per la stratificazione del rischio di CTR-CVT prima della terapia antitumorale è limitata e le raccomandazioni sono per lo più basate sull'opinione degli esperti^{12,43,53-55}. Quattro recenti documenti di posizione redatti dal Cardio-Oncology Study Group dell'HFA dell'ESC in collaborazione con l'ESC-CCO e l'ICOS hanno suggerito che la misurazione sierica dei biomarker cardiaci – troponina cardiaca (cTn) I o T e peptidi natriuretici (NP) (peptide natriuretico di tipo B [BNP] e frammento N-terminale del proBNP [NT-proBNP]) – contribuisce alla stratificazione del rischio CV basale nei pazienti candidati a terapie antitumorali come la terapia con antracicline, la terapia mirata anti-recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2), con inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), inibitori del proteasoma (PI), inibitori del checkpoint immunitario (ICI), cellule T con recettore chimerico per l'antigene (CAR-T) e linfociti infiltranti il tumore (TIL), consentendo di identificare quei pazienti che possono trarre beneficio da una terapia cardioprotettiva^{12,43,53,54}. La determinazione al basale dei livelli sierici dei biomarker cardiaci è necessaria quando l'entità delle variazioni rilevate viene utilizzata per identificare la presenza di danno cardiaco subclinico in corso di trattamento antineoplastico.

In alcuni studi condotti in pazienti pediatrici e adulti sottoposti a chemioterapia con antracicline, elevati livelli di cTn prima dell'inizio del trattamento sono risultati associati ad

una maggiore probabilità di sviluppare CTRCD⁵⁶⁻⁵⁸. Tuttavia, la maggior parte degli studi pubblicati non ha riportato il valore prognostico delle misurazioni basali di cTn, probabilmente a causa della bassa prevalenza di pazienti con pregressa MCV o FRCV^{55,59,60}. In uno studio che ha incluso 251 donne trattate con trastuzumab per carcinoma mammario (BC) HER2-positivo in fase precoce, il 19% delle pazienti che hanno sviluppato disfunzione cardiaca in corso di trattamento presentava elevati livelli di cTnI ultra-sensibile in condizioni basali (>80 ng/l)⁶¹. Inoltre, elevati livelli di cTnI al basale si sono dimostrati essere predittivi di mancato recupero di funzione nonostante terapia ottimale per lo SC⁶¹. Questi risultati sono stati confermati in uno studio successivo condotto su 533 pazienti con BC sottoposti a misurazioni seriate della cTnI/T ad alta sensibilità (hs-cTnI/T) durante terapia con trastuzumab⁶². Elevati livelli di cTn al basale (>40 ng/l e >14 ng/l per hs-cTnI e hs-cTnT, rispettivamente) sono risultati associati a un rischio 4 volte superiore di sviluppare disfunzione ventricolare sinistra (DVS)⁶². Tuttavia, in considerazione della considerevole percentuale di pazienti con precedente esposizione ad antracicline in entrambi gli studi, il riscontro di elevati livelli di cTn non rappresenta una reale condizione basale in quanto condizionato dalla chemioterapia pre-trastuzumab ma post-antracicline. Non è chiaro se i livelli di cTn pre-trattamento siano predittivi di DVS prima di qualsiasi trattamento o solamente in quelle pazienti con BC trattate con trastuzumab senza pregressa esposizione ad antracicline.

I PN rappresentano un altro potenziale biomarker per la stratificazione del rischio CV. In alcuni studi è stato documentato il ruolo della misurazione dei PN in condizioni basali o delle variazioni dei livelli di PN nel predire lo sviluppo di CTR-CV⁶³⁻⁶⁵. Nei pazienti con mieloma multiplo (MM), i valori di PN pre-trattamento possono rivelarsi un marker predittivo di successivi eventi avversi CV. In 109 pazienti con MM recidivante, livelli di BNP >100 pg/ml o di NT-proBNP >125 pg/ml prima dell'inizio del trattamento con carfilzomib sono risultati associati a un odds ratio di 10.8 per successivi eventi avversi CV⁶⁶. Pertanto, la determinazione al basale dei valori di PN è raccomandata nei pazienti a rischio alto e molto alto e deve essere presa in considerazione in quelli a rischio moderato-basso prima del trattamento con PI.

In una popolazione di 555 pazienti affetti da diversi tipi di tumori, elevati valori al basale di peptidi funzionali CV (incluso l'NT-proBNP) e di hs-cTnT sono risultati fortemente correlati alla mortalità per tutte le cause, indicando che la presenza di danno miocardico subclinico sembrerebbe direttamente collegata alla progressione della malattia⁶⁷. Tuttavia, nel registro CARDIOTOX (CARDIOvascular TOXicity induced by cancer-related therapies), che ha incluso 855 pazienti sottoposti a diversi trattamenti oncologici compresa la RT, elevati livelli di NT-proBNP e cTn al basale non sono risultati associati allo sviluppo di CTRCD severa (FEVS <40% o SC clinico)⁶⁸.

Per la stratificazione del rischio di CTR-CVT pre-trattamento è stata posta l'attenzione anche su altri nuovi biomarcatori, ma i dati in letteratura sono limitati. I potenziali candidati sono la mieloperossidasi, la proteina C-reattiva, la galectina-3, i metaboliti dell'arginina e dell'ossido nitrico, il fattore di crescita e differenziazione 15, il fattore di crescita placentare, la tirosinchinasi 1 fms-simile, gli acidi micro-ribonucleici e l'immunoglobulina E^{60,69-71}. Allo stato attuale, non esistono evidenze a supporto della determinazione routinaria di questi nuovi biomarker e sono necessari ulteriori studi.

Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la valutazione dei biomarker cardiaci prima di iniziare una terapia antitumorale potenzialmente cardi tossica

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
La determinazione al basale dei PN ^c e/o della cTn ^d è raccomandata in tutti i pazienti oncologici a rischio di CTRCD quando si preveda la loro misurazione durante il trattamento per identificare l'insorgenza di CTRCD ^{e53,55} .	I	C

cTn, troponina cardiaca; CTRCD, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; PN, peptidi natriuretici.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cPN includono il peptide natriuretico di tipo B e il frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B.

^dLa cTn include la troponina I e T e la troponina T ad alta sensibilità.

^eRaccomandazioni specifiche per la determinazione al basale dei biomarker cardiaci nei pazienti oncologici a rischio basso, moderato, alto o molto alto di tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale sono riportate nella Sezione 5.

4.5. Imaging cardiovascolare

L'imaging CV riveste un ruolo importante nell'identificare i pazienti con MCV subclinica e nel determinare la severità delle comorbidità cardiache preesistenti prima di stabilire la terapia antineoplastica, oltre ad essere di riferimento nel rilevare variazioni successive che possono verificarsi durante il trattamento e il follow-up a lungo termine^{12,54,72-74}. L'ecocardiografia transtoracica (ETT) rappresenta la metodica di imaging preferenziale per la stratificazione del rischio al basale in quanto fornisce una valutazione quantitativa della funzione ventricolare destra e sinistra, della dilatazione delle camere cardiache, dell'ipertrofia ventricolare sinistra (VS), delle anomalie della cinesi parietale regionale, della funzione diastolica, della VHD, della pressione arteriosa polmonare (PAP) e delle malattie del pericardio, che può influenzare le decisioni terapeutiche^{22,72}. I suggerimenti sugli elementi da considerare all'esame ecocardiografico basale sono indicati nella Figura 8.

Le attuali definizioni di CTRCD si basano su una riduzione della FEVS e/o su variazioni relative dello strain longitudinale globale (GLS) (Tabella 3). L'ecocardiografia tridimensionale (3D) rappresenta la modalità di imaging preferenziale per la valutazione della FEVS e dei volumi cardiaci^{54,75-79}, ma qualora non sia fattibile (es. perché non disponibile o per scarsa qualità), si raccomanda di utilizzare l'ecocardiografia bidimensionale (2D) applicando il metodo biplano di Simpson modificato^{80,81}. Nei pazienti con qualità delle immagini ETT inadeguata, quando non sia possibile visualizzare correttamente due o più segmenti del ventricolo sinistro deve essere utilizzato un mezzo di contrasto per ottimizzare le immagini e migliorare la valutazione della funzione e dei volumi VS⁸². In alternativa, nei soggetti con finestre ecocardiografiche di scarsa qualità, se disponibile deve essere presa in considerazione la RMC (Figura 8)^{14,72,83,84}. Quando sia l'ETT che la RMC non siano disponibili per la valutazione della FEVS, come modalità di terza scelta può essere preso in considerazione l'imaging nucleare con acquisizione multipla (MUGA), anche se le scansioni MUGA devono essere possibilmente evitate a causa dell'esposizione alle radiazioni e in considerazione

del fatto che non consentono di ottenere altre informazioni rilevanti (es. VHD, PAP o GLS).

Prima di iniziare un trattamento antitumorale cardiotosico, in tutti i pazienti sottoposti ad ETT si raccomanda di misurare la FEVS e il GLS allo scopo di stratificare il rischio di CTR-CVT e di identificare eventuali variazioni significative nel corso della terapia^{8,64}. Durante chemioterapia si verificano frequentemente variazioni delle condizioni di carico (es. aumento volêmico in seguito a somministrazione di liquidi per via endovenosa [e.v.], deplezione di volume dovuta a vomito o diarrea, alterazioni di pressione arteriosa [PA] e frequenza cardiaca causate da dolore o stress) che possono influenzare i volumi cardiaci, la FEVS e la quantificazione del GLS. Quando l'ETT viene eseguita in condizioni di riposo si raccomanda di determinare i valori di PA sistemica in quanto possono influire sulle misurazioni di funzionalità cardiaca e devono essere trascritti nel referto dell'esame. Valori di FEVS borderline (50-54%) o ridotti (<50%) al basale rappresentano un fattore di rischio per lo sviluppo di CTR-CVT correlata alla maggior parte delle terapie antitumorali cardiotosiche, in particolare con antracicline o trastuzumab^{12,24,74}. Nei pazienti con FEVS preservata, un aumentato volume telediastolico indicizzato del ventricolo sinistro al basale può rivelarsi fattore predittivo di eventi CV maggiori (SC sintomatico o morte cardiaca) durante chemioterapia con antracicline⁸⁵.

Valori normali di FEVS non escludono la presenza di CTRCD e i parametri di deformazione possono rilevare precocemente una compromissione della funzione sistolica con sufficiente affidabilità⁸⁶⁻⁸⁹. In condizioni basali si raccomanda di determinare il GLS mediante ecocardiografia speckle tracking, utilizzando tre proiezioni apicali⁹⁰, in particolare nei pazienti a rischio moderato-alto. Il GLS quantificato al basale può essere predittivo di DVS⁸⁹⁻⁹⁴ nei pazienti trattati con antracicline e/o trastuzumab. Le misurazioni dello strain possono essere suscettibili a variabilità "inter-vendor"⁹⁵ e si consiglia di eseguire misurazioni seriate del GLS in ciascun paziente utilizzando la stessa apparecchiatura/software. Una variazione mediana del GLS del 13.6% è risultata predittiva di un calo della FEVS con un limite superiore del 95% di riduzione del GLS del 15%⁹³. L'utilizzo di un valore cut-off del 15% migliora la specificità ed è quindi la soglia raccomandata per il monitoraggio del GLS durante terapia antitumorale. È stato riportato che lo strain circonferenziale globale⁹⁶ consente di identificare i pazienti a rischio di CTRCD, ma allo stato attuale i dati sono ancora limitati per poterne raccomandare l'utilizzo di routine. La funzione diastolica VS al basale può associarsi a un lieve rischio di successiva disfunzione sistolica, soprattutto nei pazienti trattati con antracicline o trastuzumab, anche se le evidenze disponibili non sono univoche^{97,98}. La tomografia computerizzata (TC) del torace o la RMC possono rivelarsi utili nell'identificare MCV subcliniche evidenziando la presenza di calcio coronarico o di masse intracardiache al semplice imaging di routine eseguito per la stadiazione del cancro⁹⁹.

Nel contesto della prevenzione secondaria o nei pazienti con sintomi o segni di MCV preesistente, un'attenta analisi deve prevedere inizialmente l'esecuzione di un esame ETT completo⁷³ sia per ottenere una valutazione al basale come avviene nel contesto della prevenzione primaria, sia per determinare la severità della MCV sottostante. In caso di immagini ETT di scarsa qualità o non interpretabili o quan-

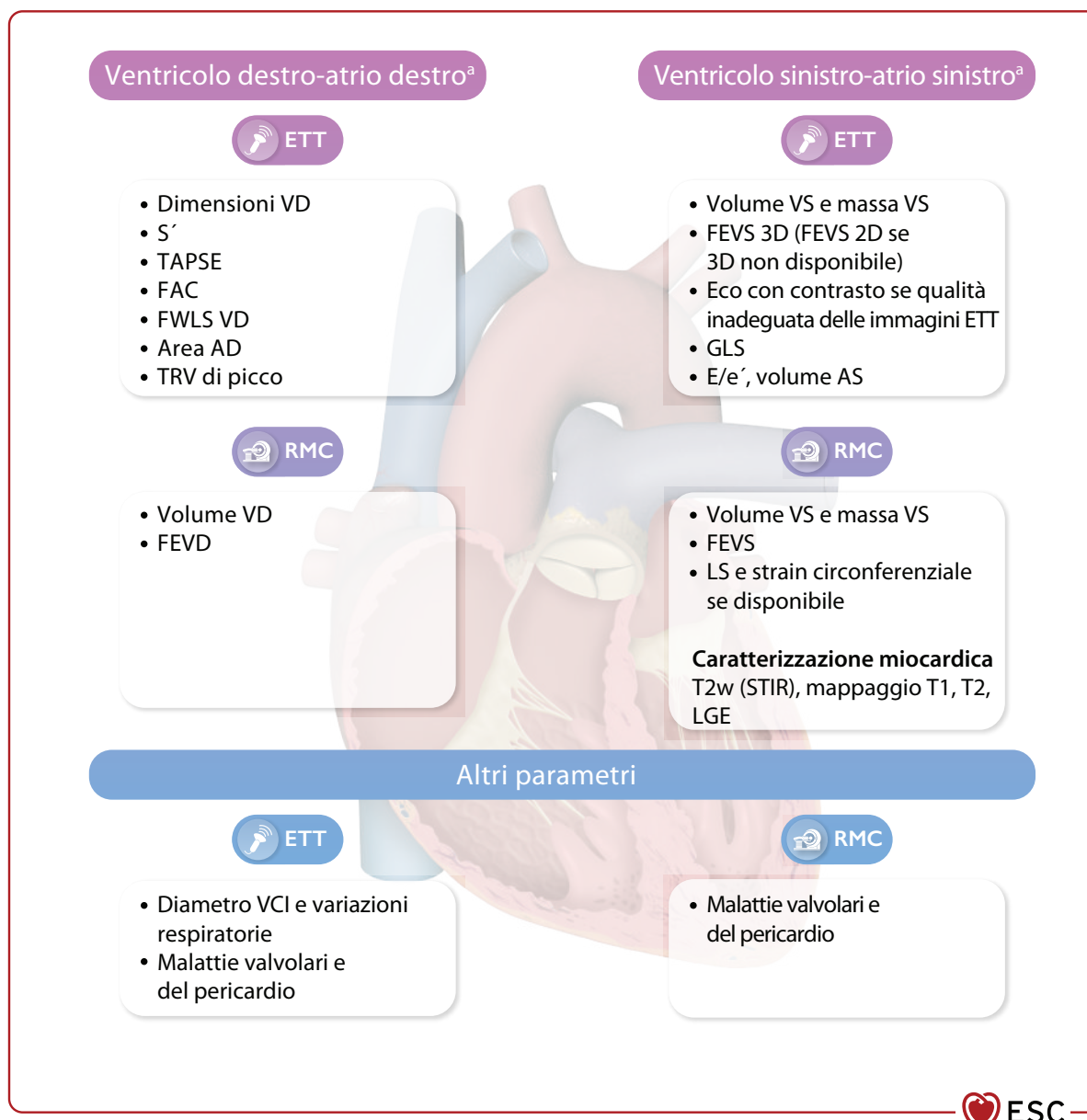


Figura 8. Parametri raccomandati all'ecocardiografia transtoracica (ETT) e alla risonanza magnetica cardiaca (RMC) nella valutazione del paziente oncologico.

2D, bidimensionale; 3D, tridimensionale; AD, atrio destro; AS, atrio sinistro; E, picco della velocità di afflusso transmitralico al Doppler pulsato; e', picco della velocità precoce dell'anulus mitralico al Doppler tissutale; e', FAC, accorciamento frazionale dell'area; FEVD, frazione di eiezione ventricolare destra; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FWLS, strain longitudinale della parete libera; GLS, strain longitudinale globale; LGE, captazione tardiva di gadolinio; LS, strain longitudinale; S', velocità sistolica dell'anulus tricuspidale al Doppler tissutale; STIR, short tau inversion recovery; T2w, T2-pesate; TAPSE, escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidale; TRV, velocità di rigurgito tricuspidale; VCI, vena cava inferiore; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

^aLe variazioni di pressione arteriosa sistemica e delle condizioni di carico possono influire sulle determinazioni della funzionalità cardiaca.

do venga identificata una MCV specifica (es. cardiomiopatia ipertrofica), deve essere presa in considerazione la RMC per una più approfondita valutazione del rischio.

I test di imaging funzionale per ischemia miocardica – come l'ecocardiografia da sforzo, la RMC di perfusione o l'imaging nucleare di perfusione – devono essere eseguiti per identificare l'eventuale presenza di ischemia nei pazienti sintomatici (con angina stabile, dispnea limitante) laddove

sussista un sospetto clinico di malattia coronarica (CAD), in particolare prima di iniziare una terapia antitumorale associata a tossicità vascolare (es. fluoropirimidine, VEGFi, inibitori della tirosinchinasi [TKI] anti-BCR-ABL [*breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus*]). Nei pazienti con probabilità di CAD pre-test intermedia-bassa, la CCTA rappresenta una solida modalità alternativa con elevata sensibilità nell'escludere la presenza di CAD ostruttiva^{100,101}.

Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le modalità di imaging cardiaco nei pazienti oncologici

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni generali		
L'ecocardiografia è raccomandata come modalità di prima scelta per valutare la funzione cardiaca nei pazienti oncologici ^{4,12,54,94} .	I	C
L'ecocardiografia 3D è raccomandata come modalità ecocardiografica preferenziale per la determinazione della FEVS ^{77-79,89} .	I	B
La determinazione del GLS, quando disponibile, è raccomandata in tutti i pazienti oncologici sottoposti ad esame ecocardiografico ^{75,80,81,89,90,92,93,102,103} .	I	C
La RMC deve essere presa in considerazione per valutare la funzione cardiaca quando l'esame ecocardiografico non sia disponibile o non sia diagnostico ^{83,104,105} .	IIa	C
La scansione MUGA può essere presa in considerazione quando l'ETT non sia diagnostica e la RMC non sia disponibile ¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ .	IIb	C
Imaging cardiaco al basale prima di iniziare una terapia potenzialmente cardi tossica^c		
Prima di iniziare la terapia antitumorale, in tutti i pazienti oncologici a rischio alto o molto alto di tossicità CV ^d si raccomanda di eseguire un esame ETT completo al basale ⁵⁴ .	I	C

3D, tridimensionale; CTR-CVT, tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; ETT, ecocardiografia transtoracica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GLS, strain longitudinale globale; MUGA, imaging nucleare con acquisizione multipla; RMC, risonanza magnetica cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cRaccomandazioni specifiche per l'imaging CV al basale nei pazienti oncologici a rischio moderato-basso di CTR-CVT sono riportate nella Sezione 5.

^dAd eccezione dei pazienti asintomatici indirizzati a terapia anti-BCR-ABL (*breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus*) nei quali deve essere presa in considerazione l'ETT al basale (vedi Figura 7 e Sezione 5.5.5).

4.6. Valutazione della fitness cardiopolmonare

Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) massimale consente di valutare la fitness cardiorespiratoria (CRF) intesa come la capacità integrativa del sistema CV di trasportare ossigeno e il substrato energetico del muscolo scheletrico durante esercizio¹⁰⁹. Il CPET può quindi fornire una valutazione più globale della salute CV rispetto agli strumenti specifici per ciascun organo. La CRF derivata dal CPET – solitamente misurata in termini di consumo di ossigeno di picco^{110,111} o equivalenti metabolici^{111,112} durante l'esercizio – rappresenta uno dei fattori predittivi più forti della salute e della longevità CV^{113,114} e consente di affinare la classificazione del rischio¹¹⁵⁻¹²¹. Le evidenze sull'impiego del CPET pre-trattamento sono circoscritte alla stratificazione del rischio preoperatorio, in particolare nei pazienti con carcinoma polmonare¹²² e del colon-retto^{123,124}. Resta da definire se il CPET eseguito prima di iniziare una terapia antitumorale cardi tossica possa essere predittivo di futuri eventi CV.

4.7. Valutazione del rischio cardiovascolare prima di un intervento di chirurgia oncologica

La chirurgia oncologica è tuttora la modalità di trattamento primaria per molti tumori. I team cardio-oncologici devono essere coinvolti nella stratificazione del rischio CV preoperatorio allo scopo di identificare e fornire un'adeguata gestione e sorveglianza dei potenziali fattori di rischio⁵.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica, le complicanze cardiache perioperatorie dipendono dai fattori di rischio correlati al paziente, dal tipo di tumore, dalle concomitanti terapie antitumorali e dal rischio chirurgico atteso. Nell'ottica di eseguire l'intervento in sicurezza, i consulti devono essere indirizzati: 1) ai pazienti con pregressa MCV significativa o sintomatica; 2) ai pazienti classificati ad alto o altissimo rischio di tossicità CV al basale sulla base del sistema di valutazione del rischio HFA-ICOS¹², quando sia stata programmata una terapia antitumorale adiuvante (in fase postoperatoria); e (3) ai pazienti che hanno ricevuto (in fase preoperatoria) una terapia antitumorale neoadiuvante potenzialmente cardi tossica. La valutazione clinica preoperatoria non deve ritardare l'intervento chirurgico. I test complementari per i pazienti che rientrano nei gruppi 1 e 2 devono essere definiti sulla base delle linee guida generali dell'ESC¹²⁵. Tuttavia, nei pazienti del gruppo 3, la valutazione preoperatoria deve essere finalizzata a confermare l'assenza di eventi rilevanti durante il monitoraggio CV (Sezione 5). Nella Tabella 6 sono riassunti i fattori che possono influenzare il rischio perioperatorio durante l'intervento di chirurgia oncologica.

4.8. Test genetico

Gli studi di geni candidati e di associazione sull'intero genoma hanno portato all'identificazione di 40 geni candidati e di polimorfismi a singolo nucleotide associati a disfunzione cardiaca correlata al trattamento con antracicline^{37,126-128}. Da sottolineare che con l'introduzione delle immunoterapie, i geni della linea germinale possono verosimilmente non essere i soli a determinare una predisposizione genetica alla CTR-CVT. In uno studio condotto in pazienti con miocardite da ICI, popolazioni selettive di cellule T clonali infiltranti il miocardio sono risultate identiche a quelle presenti nei tumori e nel muscolo scheletrico, con studi di sequenziamento dell'acido ribonucleico che hanno rivelato l'espressione di geni cardio-specifici nel tumore¹²⁹, sollevando l'intrigante possibilità che mutazioni somatiche nel tumore stesso possano contribuire alla CTR-CVT. Viene fornito un elenco, recentemente revisionato, delle varianti genetiche associate alle MCV durante terapia antitumorale (Tabella S9 del materiale supplementare)³⁸.

L'uso routinario dei test genetici per la valutazione del rischio di CTR-CVT prima di iniziare la terapia antitumorale non è attualmente raccomandato. In futuro, un approccio genetico personalizzato potrebbe aiutare a definire la suscettibilità individuale alle MCV nei pazienti oncologici ma sono necessari ulteriori studi.

5. PREVENZIONE E MONITORAGGIO DELLE COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI DURANTE TERAPIA ANTITUMORALE

5.1. Principi generali

Il rischio di CTR-CVT può variare in base al tipo e allo stadio del cancro, ai farmaci antitumorali utilizzati e al loro dosaggio e alle comorbidità sottostanti. Alcune combinazioni terapeuti-

Tabella 6. Fattori che possono influenzare il rischio perioperatorio durante chirurgia oncologica e strategie preventive.

	Fattori che possono influenzare il rischio perioperatorio durante chirurgia oncologica	Strategie preventive
Fattori correlati al paziente	- Fattori di rischio correlati allo stile di vita: fumo, obesità, sedentarietà - FRCV scarsamente controllati: ipertensione, diabete mellito - MCV preesistente, CTR-CVT compresa - Farmaci cardiaci associati ad aumentato rischio emorragico perioperatorio (es. antiaggreganti e anticoagulanti) - Storia di tumore maligno primario - Tipo, stadio e localizzazione del tumore attuale	- Gestione ottimale dei FRCV e della MCV (Sezione 5) - Ottimizzare le strategie preventive contro TEV e TEA (Sezione 6)
Terapia antitumorale neoadiuvante	- Trattamenti neoadiuvanti cardiotossici (vedi Sezione 5; in particolare chemioterapia con antracicline e/o trastuzumab, ICI, VEGFi, fluoropirimidine e RT toracica) - Trattamenti antitumorali associati ad aumentato rischio emorragico perioperatorio (es. VEGFi, inibitori di BTK) - Trombocitopenia secondaria a trattamento antitumorale	- Assicurare monitoraggio CV ottimale durante terapia neoadiuvante (Sezione 5) - Ottimizzare le strategie preventive contro TEV e TEA (Sezione 6)

BTK, tirosinchinasi di Bruton; CTR-CVT, tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; ICI, inibitori del checkpoint immunitario; MCV, malattia cardiovascolare; RT, radioterapia; TEA, tromboembolismo arterioso; TEV, tromboembolismo venoso; VEGFi, inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare.

che (farmaco-farmaco o farmaco-radiazione) possono avere un effetto tossico sinergico sul cuore, verosimilmente a seconda della tempistica di tali terapie (sequenziali o concomitanti) e delle pregresse comorbidità. La fisiopatologia della CTR-CVT esula dallo scopo di queste linee guida ed è oggetto di un'ampia revisione nel manuale ESC CardioMed¹³⁰.

Le MCV e il cancro condividono fattori di rischio comuni modificabili e non modificabili (Figura 3)^{4,131,132}. Il primo step consiste nell'ottimizzare i FRCV correlati allo stile di vita, nella cessazione del fumo, nel limitare il consumo di alcool a un massimo di 100 g alla settimana e nel praticare un'adeguata attività fisica³⁰. La prescrizione dell'esercizio fisico sembra essere un trattamento promettente per contrastare gli effetti collaterali delle terapie antitumorali, durante le quali possono essere prescritti diversi tipi di allenamento in base alle caratteristiche individuali di ciascun paziente¹³³. Uno stile di vita sano riduce i rischi del cancro, le MCV e la transizione dalla diagnosi di cancro allo sviluppo di MCV^{134,135}.

Una ridotta CRF si associa a una maggiore prevalenza di CTR-CVT acuta e cronica e l'esercizio fisico influisce positivamente sulla CRF durante la chemioterapia, anche se una recente metanalisi ha sollevato incertezze sulla capacità dell'esercizio nel prevenire l'insorgenza di CTRCD^{136,137}. I FRCV devono essere corretti mediante trattamento intensivo dell'ipertensione arteriosa¹³⁸, del DM¹³⁹ e delle dislipidemie¹⁴⁰, e le MCV sottostanti e le comorbidità modificabili devono essere gestite secondo quanto indicato nelle linee guida ESC 2021 sulla prevenzione delle MCV nella pratica clinica (Figura 9)¹⁹.

Un'attenzione particolare deve essere rivolta anche alla polifarmacoterapia che si osserva frequentemente nei pazienti oncologici, riducendo al minimo necessario l'utilizzo di farmaci che possono interferire con le terapie antitumorali e monitorando attivamente i loro effetti collaterali CV e le interazioni farmacologiche¹⁴¹. Gli squilibri elettrolitici come l'ipokaliemia e l'ipomagnesiemia devono essere corretti. Il programma gestionale del rischio CV deve essere condiviso con il team oncologico specialistico, il medico di base e il paziente allo scopo di coordinare le strategie di trattamento.

5.2. Strategie di prevenzione primaria

La prevenzione primaria della CTR-CVT ha l'obiettivo di scongiurare o ridurre al minimo lo sviluppo di danno CV correlato alla terapia nei pazienti senza MCV^{12,142} e, nel caso di pazienti oncologici complessi che presentano comorbidità multiple, deve comprendere una discussione in team multidisciplinare (TMD) con la partecipazione dell'oncologo e del cardiologo^{4,21,22,43,143,144}.

5.2.1. Prevenzione primaria della tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale durante chemioterapia con antracicline

In alcuni trial randomizzati controllati (RCT) di piccole dimensioni, la terapia neuromonale durante chemioterapia con antracicline (con o senza successivo trattamento con trastuzumab) ha ridotto il rischio di una riduzione significativa della FEVS durante il follow-up (Tabella S10 del materiale supplementare)¹⁴⁵⁻¹⁵⁴. In recenti metanalisi che hanno incluso pazienti oncologici trattati con chemioterapia con antracicline e terapie mirate anti-HER2, i bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone, i beta-bloccanti e gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi hanno conferito un beneficio significativo nel prevenire la riduzione della FEVS, ma non sono state rilevate differenze significative nell'incidenza di SC conclamato o di altri outcome clinici (Tabella S11 del materiale supplementare)¹⁵⁵⁻¹⁶⁰, verosimilmente in parte come conseguenza del fatto che nella maggior parte degli studi erano stati arruolati pazienti con un basso rischio di CTRCD al basale e sono quindi necessari RCT di più ampie dimensioni nelle popolazioni ad alto rischio.

Dal punto di vista oncologico, alcune strategie valutate includono la gestione della tossicità correlata al trattamento con antracicline mediante aggiustamento del tempo di infusione e dell'intensità della dose¹⁶¹. Il dexrazoxano e le antracicline liposomiali sono attualmente approvati per l'utilizzo nei pazienti a rischio alto e molto alto di CTRCD o che hanno già ricevuto dosi cumulative elevate di antracicline^{158,162-167}. Il dexrazoxano esercita un'azione protettiva contro lo sviluppo di CTRCD indotta dal trattamento con antracicline e, attualmente, è formalmente approvato per l'impiego nelle pazienti

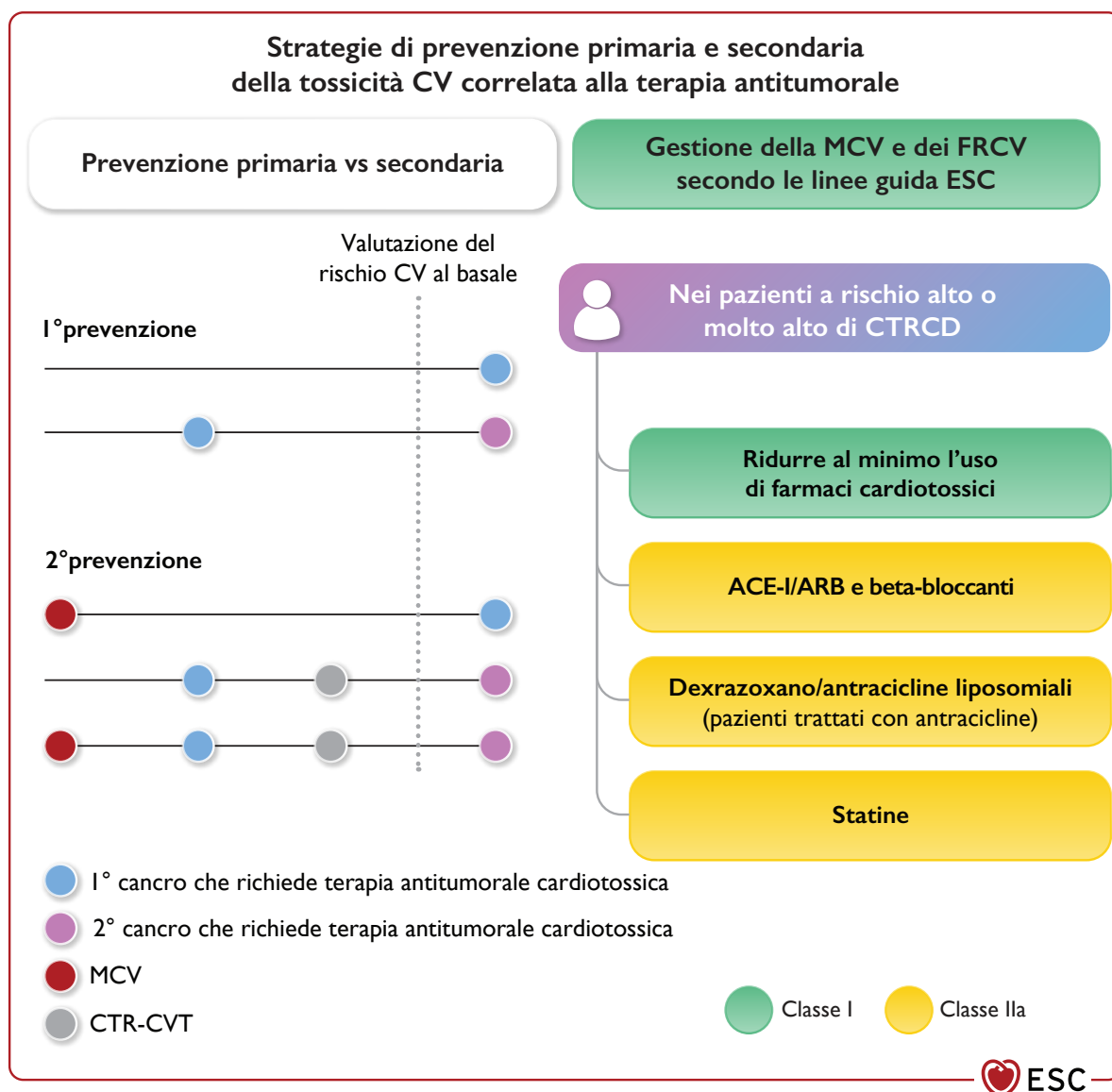


Figura 9. Prevenzione primaria e secondaria della tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale (CTR-CVT)¹². ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; CTRCD, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; ESC, Società Europea di Cardiologia; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; MCV, malattia cardiovascolare.

A sinistra: esempi di 5 differenti strategie di prevenzione primaria o secondaria basate sulla storia di MCV preesistente e/o pregressa CTR-CVT. A destra: strategie generali per mitigare il rischio di CTR-CVT nei pazienti a rischio alto o molto alto di CTRCD.

adulte con BC avanzato o metastatico che hanno già ricevuto una dose cumulativa minima di antracicline di 300 mg/m² di doxorubicina o equivalente (Tabella 5 e Tabella S12 del materiale supplementare)¹⁶³. Nella pratica clinica, l'infusione di dexrazoxano (il rapporto di dosaggio dexrazoxano/doxorubicina è di 10/1; es. 500 mg/m² di dexrazoxano per 50 mg/m² di doxorubicina) deve essere presa in considerazione (almeno 30 min prima di ogni ciclo di antracicline) nei pazienti oncologici adulti che devono ricevere un'elevata dose cumulativa totale di antracicline per il trattamento curativo e nei pazienti a rischio alto o molto alto di CTRCD (compresi quelli con SC preesistente o FEVS normale-bassa o ridotta) nei quali la chemioterapia con antracicline sia ritenuta fondamentale¹⁶³.

La doxorubicina liposomiale pegilata e non pegilata^{164,165,168} modifica la farmacocinetica e la distribuzione tissutale senza compromettere l'efficacia antitumorale ed è approvata per il trattamento del BC metastatico. La doxorubicina liposomiale pegilata è approvata anche per il trattamento del carcinoma ovarico avanzato, del sarcoma di Kaposi correlato alla sindrome da immunodeficienza acquisita e del MM. In una recente metanalisi di 19 studi condotti nel contesto sia adiuvante che metastatico, la doxorubicina liposomiale è risultata meno cardiotossica della doxorubicina convenzionale¹⁶⁵. La daunorubicina liposomiale è disponibile in sostituzione della daunorubicina anche per i pazienti affetti da leucemia acuta con DVS preesistente^{164,165}.

Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la prevenzione primaria della tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prima ^c , durante o dopo la terapia antitumorale si raccomanda di trattare i FRCV attenendosi alle linee guida ESC 2021 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica ¹⁹ .	I	C
In caso di indicazione alla chemioterapia con antracicline ^d , nei pazienti oncologici adulti a rischio alto o molto alto di tossicità CV deve essere preso in considerazione il trattamento con dexrazoxano ¹⁵⁸ .	IIa	B
In caso di indicazione alla chemioterapia con antracicline ^e , nei pazienti oncologici adulti a rischio alto o molto alto di tossicità CV deve essere preso in considerazione l'utilizzo di antracicline liposomiali ^{164,165,168} .	IIa	B
Gli ACE-I o ARB ed i beta-bloccanti raccomandati per il trattamento dello SC ^f devono essere presi in considerazione per la prevenzione primaria nei pazienti a rischio alto o molto alto sottoposti a terapia con antracicline e/o anti-HER2 ^{145,150,155-157,159,160,175} .	IIa	B
Gli ACE-I o ARB ed i beta-bloccanti raccomandati per il trattamento dello SC ^g devono essere presi in considerazione per la prevenzione primaria nei pazienti a rischio alto o molto alto sottoposti a terapie antitumorali mirate che possono indurre lo sviluppo di SC ^g .	IIa	C
Le statine devono essere prese in considerazione per la prevenzione primaria nei pazienti oncologici adulti a rischio alto o molto alto di tossicità CV ^h ^{149,176-185} .	IIa	B

ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; CV, cardiovascolare; ESC, Società Europea di Cardiologia; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; HER2, recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano; HFA, Heart Failure Association; ICOS, International Cardio-Oncology Society; MEK, proteinchinasi mitogeno-attivata; RAF, fibrosarcoma rapidamente accelerato; SC, scompenso cardiaco; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cSenza ritardare il trattamento antitumorale.

^dSecondo la European Medicines Agency: doxorubicina ≥ 350 mg/m² o equivalente; secondo la US Food and Drug Administration: doxorubicina ≥ 300 mg/m² o equivalente.

^ePer il tipo specifico di doxorubicina liposomiale e di forma tumorale, vedi Sezione 5.2.1.

^fCarvedilolo (beta-bloccante preferenziale per la protezione CV in assenza di controindicazioni)¹⁸⁶, bisoprololo, metoprololo succinato a rilascio controllato/prolungato e nebivololo.

^gFarmaci anti-VEGF e bevacizumab, inibitori di RAF, inibitori di MEK, inibitori del proteasoma, dasatinib, ponatinib e osimertinib.

^hIn base alla valutazione del rischio con il sistema HFA-ICOS (vedi Sezione 4.1 e Tabella 4).

5.2.2. Prevenzione primaria della tossicità cardiovascolare indotta dalla radioterapia

La prevenzione primaria del danno indotto dalla RT sul sistema CV si avvale dei progressi tecnologici che hanno portato ad una somministrazione più mirata della RT, preservando o incrementando da un lato l'efficacia antitumorale e riducendo dall'altro il rischio di CTR-CVT^{169,170}. Le tecniche moderne si prefiggono di ridurre al minimo la dose cardiaca media (MHD), adattando la distribuzione della dose (con fasci ad intensità modulata) o utilizzando tecniche di gestione del ciclo respiratorio (*gating* o *breath-hold*)^{171,172}. La terapia protonica verosimilmente può ridurre ulteriormente l'esposizione alle radiazioni degli organi sani circostanti¹⁷³, ma non sempre è possibile evitare del tutto che l'area cardiaca sia irradiata se situata in prossimità del tumore (es. carcinoma polmonare a localizzazione centrale, linfomi mediastinici, irradiazione della catena mammaria interna nel BC). Nei pazienti in cui la RT ha solo un ruolo di consolidamento e il rischio correlato di danno CV è molto elevato (es. per la presenza di fattori di rischio al basale), è necessaria una discussione in TMD per valutare il rapporto rischio/beneficio della RT^{171,174}.

Non esistono terapie mediche di comprovata efficacia che possano prevenire la comparsa di tossicità CV indotta dalla RT. Tenuto conto che una delle conseguenze della tossicità CV correlata alla RT comporta l'accelerazione di CAD preesistente, si raccomanda uno stretto controllo dei FRCV.

5.3. Strategie di prevenzione secondaria

La prevenzione secondaria si riferisce agli interventi da contemplare nei pazienti con MCV preesistente, compresa la CTR-CVT pregressa o di nuova insorgenza in corso di trattamento antineoplastico. Come riportato nelle precedenti sezioni, prima e durante la terapia antitumorale è necessario instaurare la terapia ottimale per il trattamento delle MCV e delle comorbidità. Nei pazienti che ricevono specifiche terapie antitumorali cardiotossiche si raccomanda di eseguire periodicamente la valutazione clinica, l'esame obiettivo e indagini CV (come l'ECG a 12 derivazioni, l'ETT e la determinazione dei biomarker cardiaci), con la frequenza della sorveglianza guidata dal rischio basale e dall'insorgenza di nuova CTR-CVT^{5,12,33,53,54,187-190}.

Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la prevenzione secondaria della tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Prima ^c , durante o dopo la terapia antitumorale si raccomanda di gestire le MCV attenendosi alle relative linee guida ESC.	I	C

ESC, Società Europea di Cardiologia; MCV, malattia cardiovascolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cSenza ritardare il trattamento antitumorale.

5.4. Sorveglianza cardiovascolare durante la terapia antitumorale

Durante il trattamento antitumorale si raccomanda di eseguire un'accurata valutazione clinica e l'esame obiettivo allo scopo di identificare precocemente i segni e sintomi di CTR-CVT. Nei pazienti a rischio di aritmie cardiache è necessario un monitoraggio ECG da eseguire in base agli specifici protocolli farmacologici.

5.4.1. Biomarker cardiaci

Durante la terapia, la determinazione dei PN e della cTn deve essere effettuata ai fini dello screening e della diagnosi di CTRCD, ma può rivelarsi utile anche per guidare la terapia^{55,63,191-194}. Il rilascio di cTn e di PN differisce a seconda del trattamento oncologico; pertanto, un'elevazione dei livelli dei biomarker deve essere sempre interpretata all'interno del contesto clinico del paziente (tempistica del trattamento antitumorale e comorbidità).

È importante tenere presente che per i pazienti oncologici e per quelli sottoposti a terapie antitumorali non esistono valori cut-off e di riferimento dei biomarker CV comunemente

accettati. Inoltre, i livelli di PN e di cTn possono risultare differenti tra i vari laboratori locali e possono essere influenzati da numerosi fattori, come l'età, il sesso, la funzione renale e la presenza di obesità, infezioni e comorbidità, quali FA ed embolia polmonare (EP)^{53,63,195-197}.

5.4.2. Imaging cardiaco

L'imaging cardiaco riveste un ruolo fondamentale nel processo decisionale clinico durante l'intero decorso del cancro^{72,198}. Le tecniche di imaging – in particolare l'ecocardiografia avanzata e la RMC – facilitano la diagnosi precoce e la gestione della CTR-CVT^{22,54,94}. La frequenza con cui eseguire il moni-

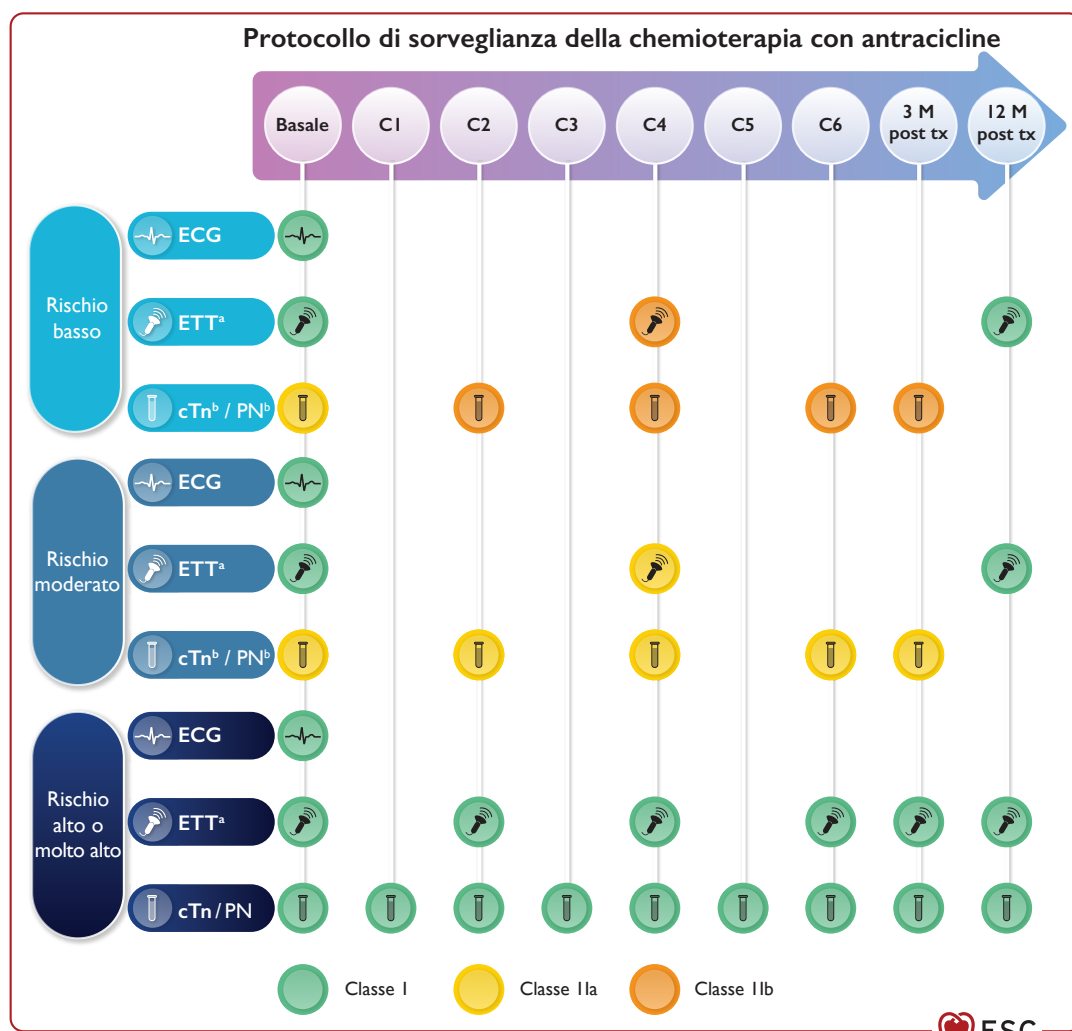


Figura 10. Monitoraggio della tossicità cardiovascolare nei pazienti sottoposti a chemioterapia con antracicline.

C, ciclo di chemioterapia; cTn, troponina cardiaca; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; M, mesi; PN, peptidi natriuretici; tx, trattamento.

La determinazione dei livelli dei biomarker e l'ETT devono essere eseguite possibilmente prima dei rispettivi cicli di chemioterapia (C1-C6).

^aQuando l'ETT non sia disponibile o non sia diagnostica, per la valutazione della funzione cardiaca deve essere presa in considerazione la risonanza magnetica cardiaca. Nei pazienti a rischio moderato l'ETT deve essere presa in considerazione dopo una dose cumulativa di doxorubicina $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ o equivalente. Nei pazienti a basso rischio l'ETT può essere presa in considerazione dopo una dose cumulativa di doxorubicina $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ o equivalente.

^bLa determinazione dei PN e/o della cTn è raccomandata in tutti i pazienti oncologici quando si preveda la loro misurazione durante il monitoraggio del trattamento. Nei pazienti a basso rischio può essere preso in considerazione il monitoraggio dei PN e della cTn ogni due cicli di chemioterapia con antracicline e nei primi 3 mesi dopo la fine del trattamento (Classe IIb, Livello C). Nei pazienti a rischio moderato o basso che ricevono una dose cumulativa di doxorubicina $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ o equivalente deve essere preso in considerazione il monitoraggio dei PN e della cTn ogni due cicli di chemioterapia con antracicline e nei primi 3 mesi dopo la fine del trattamento (Classe IIa, Livello C).

toraggio mediante imaging cardiaco durante la terapia deve essere modulata in base al rischio stimato al basale¹² e alla probabilità prevista di sviluppare CTR-CVT⁵⁴. La tecnica di imaging cardiaco deve essere selezionata in base all'esperienza e alla disponibilità locale e, nell'ottica di ridurre la variabilità tra le differenti tecniche, si raccomanda di utilizzare la stessa modalità di imaging (ETT 3D, ETT 2D, RMC) durante l'intero trattamento^{94,199,200}. L'imaging cardiaco deve essere eseguito in qualsiasi momento se i pazienti sottoposti a terapie cardio-tossiche manifestano nuovi sintomi cardiaci.

Le nuove definizioni di CTRCD sono riportate nella Sezione 3¹. L'identificazione precoce di CTRCD asintomatica consente al medico di poter attivare la terapia cardioprotettiva prima che si verifichi un calo significativo della FEVS, che non sempre è reversibile, così come riduce il rischio di dover interrompere la terapia antitumorale, con possibili ripercussioni sulla sopravvivenza del paziente^{22,43,72,94}. Per la diagnosi e la gestione della CTRCD asintomatica in corso di trattamento antitumorale, l'ETT – comprensiva della valutazione 3D della FEVS e della quantificazione del GLS – rappresenta la modalità preferenziale per identificare e confermare la presenza di disfunzione cardiaca^{72,83,93,102}. La valutazione del GLS è particolarmente importante nei pazienti con FEVS normale-bassa per confermare o escludere la presenza di danno miocardico asintomatico²⁰¹. Per analizzare il GLS in corso di trattamento antitumorale e per confrontare accuratamente i valori nel tempo si raccomanda di utilizzare sempre lo stesso tipo di apparecchiatura⁷³. Su tali presupposti, una variazione relativa del GLS è stata proposta quale possibile strumento per identificare la presenza di CTRCD lieve asintomatica^{1,4,94}. Negli ultimi anni sono stati presi in considerazione diversi valori soglia in letteratura^{93,202,203} e, attualmente, come valore soglia viene raccomandata una diminuzione relativa del GLS >15% rispetto al basale in quanto riflette il limite superiore del 95% nella metanalisi condotta sull'impiego del GLS come fattore predittivo di una significativa riduzione della FEVS⁹³. L'utilizzo del valore soglia del 15% consente di ottenere la massima specificità e di ridurre al minimo il rischio di sovradiagnosi di CTRCD, guidando così la terapia cardioprotettiva^{1,4,93}.

Nei pazienti con scarsa qualità delle immagini ETT o quando l'ETT non sia diagnostica deve essere presa in considerazione la RMC, inclusa la RMC con sequenza di acquisizione "fast strain-encoded" quando disponibile^{105,204-206}. Le scansioni MUGA possono essere prese in considerazione come modalità di terza scelta.

5.5. Protocolli di monitoraggio della tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale

5.5.1. Chemioterapia con antracicline

La CTRCD indotta da antracicline è un processo dose-dipendente e cumulativo ad esordio variabile che può manifestarsi in maniera sia sintomatica che asintomatica⁴.

Nella Figura 10 è illustrato il protocollo di monitoraggio raccomandato durante terapia con antracicline in base al rischio basale di CTRCD (Tabella 4). La valutazione clinica combinata con la determinazione dei livelli dei biomarker cardiaci (cTn e PN) e l'ETT (comprensiva di FEVS 3D e GLS se disponibili) consente di identificare la presenza di CTRCD sia sintomatica che asintomatica con un valore predittivo negativo ragionevolmente elevato. Questo aspetto è stato oggetto di un'ampia revisione in due recenti documenti di posizione

dell'HFA^{53,54}. La classificazione dei pazienti sulla base del rischio di tossicità CV indotta dalla terapia con antracicline ha permesso di implementare tempestivamente strategie preventive personalizzate (Sezione 5.2.1)¹⁴. I pazienti con MCV preesistente devono ricevere una terapia medica basata sulle linee guida^{14,19,207}.

Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante chemioterapia con antracicline e nei 12 mesi successivi al completamento della terapia

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
ETT		
Prima di iniziare la chemioterapia con antracicline, in tutti i pazienti oncologici si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale ^{c 12,24,208-210} .	I	B
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 ²⁰⁸ .	I	B
Nei pazienti a rischio alto o molto alto si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico ogni 2 cicli di trattamento ed entro i primi 3 mesi dal completamento della terapia ^{24,208-210} .	I	C
Nei pazienti a rischio moderato deve essere preso in considerazione di eseguire un ulteriore esame ecocardiografico dopo una dose cumulativa ≥ 250 mg/m ² di doxorubicina o equivalente ⁷ .	IIa	C
Nei pazienti a basso rischio può essere preso in considerazione di eseguire un ulteriore esame ecocardiografico dopo una dose cumulativa ≥ 250 mg/m ² di doxorubicina o equivalente ⁷ .	IIb	C
Biomarker cardiaci		
Prima di iniziare la chemioterapia con antracicline, nei pazienti a rischio alto o molto alto si raccomanda la determinazione dei livelli di PN e cTn al basale ^{55,65,211} .	I	B
Prima di iniziare la chemioterapia con antracicline, nei pazienti a rischio moderato-basso deve essere presa in considerazione la determinazione dei livelli di PN e cTn al basale ^{55,65,211} .	IIa	C
Nei pazienti a rischio alto o molto alto sottoposti a chemioterapia con antracicline si raccomanda il monitoraggio dei livelli di PN e cTn prima di ogni ciclo di trattamento e 3 e 12 mesi dopo il completamento della terapia ^{55,175,211} .	I	B
Nei pazienti a rischio moderato e nei pazienti a basso rischio che ricevono una dose cumulativa ≥ 250 mg/m ² di doxorubicina o equivalente deve essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli di PN e cTn ogni 2 cicli di trattamento ed entro i primi 3 mesi dal completamento della terapia ^{55,59,212,213} .	IIa	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti a basso rischio sottoposti a chemioterapia con antracicline può essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli di PN e cTn ogni 2 cicli di trattamento ed entro i primi 3 mesi dal completamento della terapia ^{55,59,212,213} .	IIb	C

cTn, troponina cardiaca; ETT, ecocardiografia transtoracica; PN, peptidi natriuretici.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cSe l'ecocardiografia non è disponibile o non è diagnostica, attenersi alle raccomandazioni generali per le modalità di imaging cardiaco (vedi Sezione 4.5).

5.5.2. Terapie mirate anti-HER2

Le terapie mirate anti-HER2 costituiscono una componente fondamentale del trattamento delle pazienti con BC invasivo HER2-positivo sia nel contesto precoce che metastatico. I farmaci attualmente approvati in ambito neoadiuvante e/o adiuvante sono trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine e neratinib, mentre nel contesto metastatico sono trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine, tucatinib e trastuzumab deruxtecan²¹⁴⁻²¹⁶. Trastuzumab può essere utilizzato anche nei pazienti con adenocarcinoma gastrico metastatico che sovraesprimono HER2 in combinazione con chemioterapia a base di platino e capecitabina o 5-fluorouracile (5-FU). È noto che le terapie anti-HER2 possono indurre DVS nel 15-20% dei pazienti e in assenza di un'adeguata sorveglianza o nei pazienti a rischio alto o molto alto possono indurre SC conclamato. Durante la sorveglianza del trattamento con terapie mirate anti-HER2 si raccomanda di monitorare la funzione VS²¹⁷⁻²²⁰ mediante la misurazione della FEVS e del GLS prima dell'inizio della terapia e ogni 3 mesi successivamente (Figura 11)²². Anche se questo tipo di algoritmo non è stato testato nei pazienti a basso o alto rischio, si raccomandano valutazioni più frequenti (secondo la disponibilità locale) nei pazienti ad alto rischio.

Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia mirata anti-HER2 e nei 12 mesi successivi al completamento della terapia

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
ETT		
Prima di iniziare la terapia mirata anti-HER2, in tutti i pazienti si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale ^{c225} .	I	B
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 ^{225,226} .	I	B
Nelle pazienti con EBC HER2+ asintomatiche a basso rischio ^d senza alterazioni all'ETT a 3 mesi può essere preso in considerazione di ridurre la frequenza del monitoraggio con ETT ad ogni 4 mesi.	IIb	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nelle pazienti con EBC HER2+ a rischio alto o molto alto ^d deve essere preso in considerazione di intensificare il monitoraggio ecocardiografico durante il trattamento ^e .	IIa	C
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 CV ^f .	I	C
Nei pazienti con tumore metastatico HER2+ a rischio alto o molto alto può essere preso in considerazione di intensificare il monitoraggio ecocardiografico ^e .	IIb	C
Biomarker cardiaci		
Prima di iniziare la terapia mirata anti-HER2, nei pazienti a rischio alto o molto alto si raccomanda la determinazione dei livelli di PN e cTn al basale ^{227,228} .	I	C
Nelle pazienti con EBC HER2+ a rischio alto o molto alto deve essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli di PN e cTn ogni 2-3 cicli di trattamento e a 3 e 12 mesi dal completamento della terapia ^{55,175,211} .	IIa	C
Nei pazienti a rischio moderato-basso che sono stati sottoposti a chemioterapia con antracicline deve essere presa in considerazione la determinazione dei livelli di cTn prima di iniziare la terapia mirata anti-HER2 ^{55,62} .	IIa	A
Nelle pazienti con EBC HER2+ a rischio moderato-basso può essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli di PN e cTn al basale, ogni 3 mesi e a 12 mesi dal completamento della terapia ^{d55} .	IIb	C

cTn, troponina cardiaca; EBC, carcinoma mammario in stadio iniziale; ETT, ecocardiografia transtoracica; HER2, recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano; PN, peptidi natriuretici.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cSe l'ecocardiografia non è disponibile o non è diagnostica, attenersi alle raccomandazioni generali per le modalità di imaging cardiaco (vedi Sezione 4.5).

^dQueste raccomandazioni sono applicabili anche ai pazienti con tumore HER2+ non mammario.

^eOgni 2-3 cicli di trattamento in base al rischio assoluto e alla disponibilità locale.

^fPazienti a rischio moderato-basso.

L'utilizzo dei livelli sierici dei biomarker cardiaci per identificare la presenza di CTRCD è meno definito durante trattamento anti-HER2²¹⁷. Nelle pazienti con BC deve essere presa in considerazione la misurazione delle concentrazioni di cTn dopo chemioterapia con antracicline ma prima del trattamento con trastuzumab, in quanto elevati livelli di cTn identificano le pazienti a più alto rischio di CTRCD correlata a trastuzumab. La determinazione seriata dei livelli di PN è risultata avere una maggiore sensibilità rispetto alla cTn nel predire una riduzione della FEVS durante trattamento con trastuzumab⁷⁴.

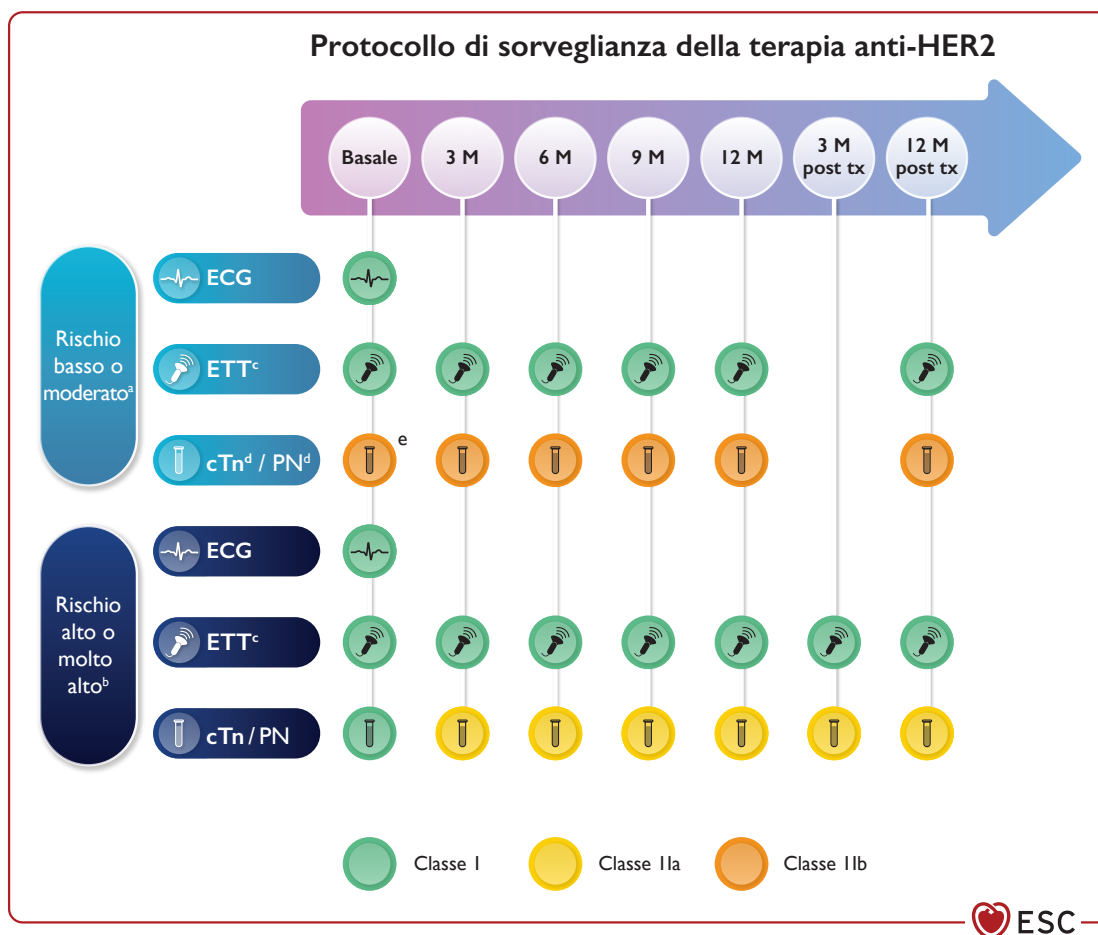


Figura 11. Monitoraggio della tossicità cardiovascolare nei pazienti sottoposti a terapia anti-HER2.

cTn, troponina cardiaca; CV, cardiovascolare; EBC, carcinoma mammario in stadio iniziale; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; HER2, recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano; M, mesi; PN, peptidi natriuretici; tx, trattamento.

Questo protocollo si riferisce al monitoraggio della tossicità CV nei pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante o adiuvante anti-HER2 per tumore non metastatico o nel corso del primo anno di tumore metastatico. La determinazione dei biomarker deve essere effettuata preferibilmente prima del relativo ciclo di trattamento con trastuzumab. L'ETT deve essere eseguita preferibilmente nella seconda o terza settimana di un ciclo di trattamento con trastuzumab di 3 settimane.

^aNelle 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 (Classe IIb, Livello C). Nei pazienti con tumore metastatico HER2+ a rischio moderato-basso, la frequenza del monitoraggio con ETT può essere ridotta ad ogni 6 mesi se asintomatiche e senza alterazioni all'ETT dopo il primo anno (Classe I, Livello C).

^bNei pazienti con tumore metastatico HER2+ a rischio alto o molto alto, può essere preso in considerazione di eseguire il monitoraggio con ETT ogni 2-3 cicli di trattamento in base al rischio assoluto e alla disponibilità locale.

^cQuando l'ETT non sia disponibile o non sia diagnostica, per la valutazione della funzione cardiaca deve essere presa in considerazione la risonanza magnetica cardiaca.

^dLa determinazione dei PN e/o della cTn è raccomandata in tutti i pazienti oncologici quando si preveda la loro misurazione durante il monitoraggio del trattamento.

^eAi fini della stima del rischio di tossicità CV, la determinazione della cTn al basale deve essere presa in considerazione nei pazienti a rischio moderato-basso dopo chemioterapia con antracicline ma prima di iniziare la terapia anti-HER2.

Nei pazienti che necessitano di chemioterapia adiuvante e terapia mirata anti-HER2 deve essere discussa in TMD l'opportunità di una chemioterapia non antracilina sulla base del rischio di recidiva, dei rischi cardiaci e in consultazione con l'oncologo di riferimento²¹⁷. Qualora nel contesto (neo) adiuvante sia necessaria la chemioterapia con antracicline, in alcuni trial sulla terapia adiuvante è stato dimostrato che l'adozione di un regime sequenziale (antracicline seguite da taxani e agenti anti-HER2) si associa ad una riduzione significativa dell'incidenza di CTRCD rispetto all'utilizzo concomitante riportato in precedenti studi²²⁰⁻²²⁴.

5.5.3. Fluoropirimidine

Le fluoropirimidine come il 5-FU e il suo profarmaco orale capecitabina sono utilizzati prevalentemente per i tumori maligni gastrointestinali e il carcinoma mammario avanzato. Le manifestazioni di CTR-CVT più comuni sono rappresentate da angina pectoris, alterazioni ECG suggestive di ischemia, ipertensione arteriosa, sindrome Takotsubo (TTS) e IM (anche in pazienti con arterie coronarie indenni)^{1,4,10,43,229,230}; più raramente si riscontrano miocardite, aritmie e tossicità arteriosa periferica (fenomeno di Raynaud e ictus ischemico)²³¹. L'incidenza di ischemia miocardica varia a seconda

della dose, del piano terapeutico e della via di somministrazione, raggiungendo anche il 10%²³². Tra i meccanismi responsabili dell'ischemia miocardica indotta da 5-FU vi sono il vasospasmo coronarico e il danno endoteliale²³³. Il dolore toracico e le alterazioni ECG di natura ischemica si verificano generalmente a riposo (meno frequentemente sotto sforzo) nell'arco di pochi giorni dalla somministrazione del farmaco, con persistenza in alcuni casi anche dopo la fine del trattamento. Il rischio di CTR-CVT aumenta notevolmente nei pazienti oncologici che presentano CAD preesistente. Durante e dopo il trattamento si raccomanda un controllo aggressivo dei FRCV modificabili, secondo quanto indicato nelle linee guida ESC del 2021 sulla prevenzione delle MCV nella pratica clinica¹⁹. Nei pazienti con storia di MCV sintomatica si raccomanda di eseguire l'ETT in condizioni basali allo scopo di confermare la presenza di preesistenti anomalie della cineti parietale regionale o di DVS. In pazienti selezionati a rischio alto o molto alto può essere preso in considerazione lo screening per CAD prima della somministrazione di questi farmaci e secondo i protocolli locali e le attuali raccomandazioni^{12,234,235}.

Tabella 9 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia con fluoropirimidine

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prima di iniziare la terapia con fluoropirimidine, si raccomanda di eseguire la valutazione e la stima del rischio CV al basale, con misurazione della PA, ECG, determinazione dell'HbA1c e calcolo dello SCORE2/SCORE2-OP ^c o equivalente ¹⁹ .	I	C
Prima di iniziare la terapia con fluoropirimidine, nei pazienti con storia di MCV sintomatica si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	I	C
Prima di iniziare la terapia con fluoropirimidine, nei pazienti a rischio alto o molto alto per CAD ^c può essere preso in considerazione di eseguire lo screening per CAD ^d .	IIb	C

CAD, malattia coronarica; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; HbA1c, emoglobina glicata; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; SCORE2, Systematic Coronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cStratificazione del rischio CV mediante SCORE2 (<70 anni) o SCORE2-OP (≥70 anni): <50 anni: basso rischio <2.5%, rischio moderato tra 2.5% e <7.5%, alto rischio ≥7.5%; 50-69 anni: basso rischio <5%, rischio moderato tra 5% e <10%, alto rischio ≥10%; ≥70 anni: basso rischio <7.5%, rischio moderato tra 7.5% e <15%, alto rischio ≥15%.

^dIn base a MCV preesistente e protocolli locali²³⁴.

5.5.4. Inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare

L'attivazione aberrante delle chinasi svolge un ruolo fondamentale sia nello sviluppo di numerosi tipi di cancro che nell'omeostasi CV e metabolica. L'inibizione della via di segnalazione del VEGF può essere ottenuta con gli anticorpi monoclonali (somministrati e.v.) che agiscono contro il VEGF circolante o con TKI a piccole molecole (assunti per via orale)

che hanno come bersaglio i recettori del VEGF²³⁶. Gli VEGFi sono utilizzati per il trattamento di numerosi tipi di cancro, come il carcinoma renale, tiroideo ed epatocellulare, ma il loro impiego si associa a numerose complicanze CV, quali ipertensione, SC, prolungamento del QTc ed eventi vascolari acuti (Figura 12)^{131,237-240}. Seppure possa essere problematico valutare la prognosi dei pazienti che manifestano gravi effetti collaterali CV, in quanto tali farmaci sono spesso utilizzati in pazienti con cancro avanzato, si deve comunque mirare a proseguire la terapia con VEGFi il più a lungo possibile instaurando ed ottimizzando, se indicato, il trattamento CV.

L'ipertensione è un effetto di classe e rappresenta l'evento avverso più frequentemente riportato in corso di trattamento con VEGFi, che si verifica entro poche ore o giorni, è dose-dipendente e si risolve generalmente con la sospensione della terapia^{131,239,241-243}. Il rischio è più elevato nei pazienti con ipertensione o MCV preesistente, sottoposti precedentemente a trattamento con antracicline, di età avanzata o con storia di fumo, iperlipidemia e/o obesità (Tabella 4)^{4,244}. L'occorrenza di DVS e SC si riscontra in una minoranza di casi nel contesto di RCT²⁴⁵, ma più frequentemente nella pratica routinaria²⁴⁶, ed entrambi sono spesso reversibili²⁴⁷. Il trattamento con VEGFi può anche innescare eventi arteriosi acuti (dissezione aortica, ictus, trombosi arteriosa, eventi coronarici acuti, vasospasmo) e tromboembolismo venoso (TEV)²⁴⁸. In corso di terapia con sunitinib, sorafenib e vandetanib è stato descritto un prolungamento dell'intervallo QTc²⁴⁹, raramente correlato a gravi eventi aritmici, se non nel caso di vandetanib²⁵⁰. Alcuni TKI a piccole molecole (es. sorafenib e sunitinib) possono provocare FA²⁵¹ e SC^{43,129,247}.

La valutazione del rischio CV al basale deve prevedere l'esame clinico, la misurazione della PA e l'esecuzione dell'ECG con misurazione del QTcF (vedi Sezione 4)²⁰. Soprattutto nei pazienti con ipertensione nota, la PA deve essere adeguatamente controllata prima di iniziare il trattamento con VEGFi. Nei pazienti a rischio alto o molto alto si raccomanda di eseguire l'ETT in condizioni basali¹⁴. I pazienti con DVS e/o a rischio alto o molto alto di sviluppare SC devono essere indirizzati a visita cardiologica prima di iniziare la terapia con VEGFi¹⁴.

In tutti i pazienti trattati con VEGFi è indicato il monitoraggio durante e dopo il trattamento, basato su uno stretto follow-up clinico mediante ECG seriati, determinazione del biomarker ed esame ecocardiografico. Al fine di prevenire altre complicanze CV, in particolare l'insorgenza di SC, è fondamentale identificare precocemente la presenza di ipertensione ed istituire tempestivamente il trattamento antipertensivo. È raccomandato il monitoraggio domiciliare della PA da eseguire ogni giorno durante il primo ciclo di trattamento, dopo ogni incremento del dosaggio della terapia antitumorale e ogni 2-3 settimane successivamente^{138,254,255}. Tenuto conto che in seguito all'interruzione del trattamento con VEGFi si verifica un calo pressorio, il trattamento antipertensivo deve essere conseguentemente ridotto o sospeso (vedi Sezione 6).

Nei pazienti a rischio di prolungamento dell'intervallo QTc è raccomandato il monitoraggio periodico del QTc dopo ogni incremento del dosaggio della terapia, nonché ogniqualvolta vengano aggiunti altri agenti che inducono un prolungamento dell'intervallo QT o qualora si verifichino squilibri elettrolitici (vedi Sezione 6).

I pazienti trattati con VEGFi devono essere sottoposti regolarmente anche a screening per sintomi e segni clinici di SC. La determinazione periodica dei livelli di PN e l'esame ecocar-

Manifestazioni di tossicità cardiovascolare correlata alla terapia con VEGFi

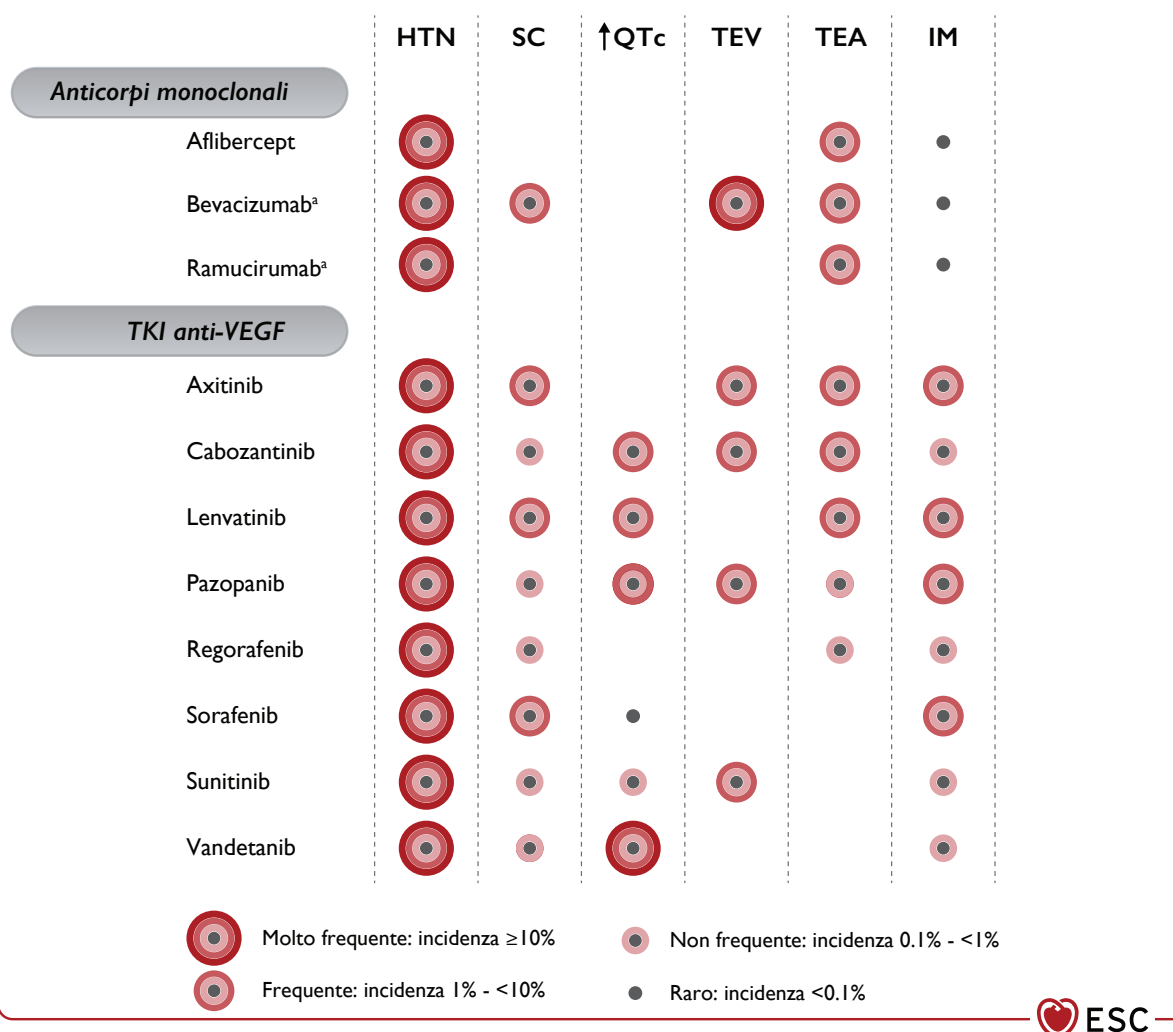


Figura 12. Manifestazioni di tossicità cardiovascolare correlata alla terapia con inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; HTN, ipertensione; IM, infarto miocardico; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; QTc, prolungamento dell'intervallo QT corretto; SC, scompenso cardiaco; TEA, tromboembolismo arterioso; TEV, tromboembolismo venoso; TKI, inibitori della tirosinchinasi; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare. Le reazioni avverse riportate nei diversi trial clinici o durante l'utilizzo post-marketing sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (secondo MedDRA) e alla frequenza. In caso di frequenza non nota o non stimabile sulla base dei dati disponibili è stato lasciato uno spazio bianco.

^aBevacizumab: frequenza di ipertensione 5-42% (EMA) e 60-77% in associazione a erlotinib. Prima di iniziare il trattamento, deve essere istituito un adeguato controllo dell'ipertensione preesistente. Ramucirumab: frequenza di ipertensione 12-26% (EMA/FDA) e 24-45% in associazione a erlotinib. Nei trial sono stati esclusi i pazienti con ipertensione non controllata.

Figura elaborata sulla base delle informazioni prescrittive dell'EMA²⁵² e della FDA²⁵³.

diografico possono rivelarsi utili per identificare la presenza di CTRCD, anche se le evidenze in questo contesto sono limitate (Figura 13)^{138,254,255}.

5.5.5. Inibitori multitarget della tirosinchinasi BCR-ABL

La leucemia mieloide cronica (LMC) è causata dall'attivazione aberrante della chinasi ABL1 dovuta a una traslocazione cromosomica. I TKI a piccole molecole che agiscono contro la chinasi BCR-ABL – imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib e ponatinib – si sono dimostrati efficaci nel trattamento della LMC.

Tabella 10 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia con inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Monitoraggio della PA		
Nei pazienti in terapia con i VEGFi bevacizumab o ramucirumab si raccomanda di misurare la PA ad ogni visita clinica.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti in terapia con VEGFi si raccomanda il monitoraggio domiciliare della PA da eseguire ogni giorno durante il primo ciclo di trattamento, dopo ogni incremento del dosaggio degli anti-VEGF e ogni 2-3 settimane successivamente.	I	C
Monitoraggio ECG		
Nei pazienti in terapia con VEGFi a rischio moderato-alto di prolungamento del QTc si raccomanda di monitorare il QTc ^c ogni mese nei primi 3 mesi e ogni 3-6 mesi successivamente ^d .	I	C
Ecocardiografia		
Nei pazienti a rischio alto o molto alto in terapia con VEGFi o bevacizumab si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	I	C
Nei pazienti a rischio moderato-basso in terapia con VEGFi o bevacizumab deve essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	IIa	C
Nei pazienti a rischio moderato in terapia con VEGFi o bevacizumab può essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico ogni 4 mesi durante il primo anno di trattamento.	IIb	C
Nei pazienti a rischio alto o molto alto in terapia con VEGFi o bevacizumab deve essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento ^e .	IIa	C
Nei pazienti a rischio moderato-alto che necessitano di terapia a lungo termine con VEGFi deve essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento ^e .	IIa	C
Biomarker cardiaci		
Nei pazienti a rischio moderato in terapia con VEGFi può essere presa in considerazione la determinazione dei livelli di PN al basale e ogni 4 mesi durante il primo anno di trattamento.	IIb	C
Nei pazienti a rischio alto o molto alto in terapia con VEGFi deve essere presa in considerazione la determinazione dei livelli di PN al basale, a 4 settimane dall'inizio del trattamento e ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento ^e .	IIa	C

ECG, elettrocardiogramma; PA, pressione arteriosa; PN, peptidi natriuretici; QTc, intervallo QT corretto; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare; VEGFi, inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cL'intervallo QTc corretto con la formula di Fridericia ($QTcF = QT/\sqrt{RR}$) rappresenta il metodo preferenziale.

^dNei pazienti ad alto rischio prendere in considerazione di eseguire l'ECG 2 settimane dopo l'inizio del trattamento con ulteriore monitoraggio in caso di incremento del dosaggio (vedi Sezione 6.4.2).

^eIn pazienti selezionati a rischio alto o molto alto deve essere preso in considerazione di eseguire un ulteriore esame ecocardiografico a 4 settimane dall'inizio del trattamento in base alla disponibilità locale, soprattutto quando non sia possibile effettuare la sorveglianza mediante la determinazione dei biomarker cardiaci.

Le tossicità associate a questi TKI sono particolari e sono dovute agli effetti "off-target" di ciascun farmaco. Dasatinib è associato ad ipertensione polmonare (IP) del gruppo 1, SC e versamento pleuro-pericardico, mentre nilotinib e ponatinib sono generalmente associati a eventi vascolari (Figura 14)^{131,256-259}.

Tabella 11 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia con inibitori della tirosinchinasi BCR-ABL di seconda e terza generazione

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti che necessitano di terapia con TKI BCR-ABL di seconda o terza generazione è raccomandata la valutazione del rischio CV basale ^{c256,261} .	I	C
Nei pazienti in terapia con nilotinib o ponatinib si raccomanda di eseguire la valutazione del rischio CV ^c ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e ogni 6-12 mesi successivamente ^{256,261} .	I	C
La misurazione del QTc ^d deve essere presa in considerazione al basale, dopo 2 e 4 settimane dall'inizio della terapia con nilotinib e 2 settimane dopo ogni incremento del dosaggio ²⁵⁹ .	IIa	C
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.	IIa	C
Nei pazienti candidati a terapia con dasatinib si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	I	C
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.	IIa	C
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.	IIb	C
Per identificare la presenza di vasculopatia periferica subclinica può essere preso in considerazione di eseguire valutazioni seriate dell'indice caviglia-braccio.	IIb	C

BCR-ABL, breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; HbA1c, emoglobina glicata; HFA, Heart Failure Association; ICOS, International Cardio-Oncology Society; PA, pressione arteriosa; QTc, intervallo QT corretto; TKI, inibitori della tirosinchinasi.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cEsame obiettivo, misurazione della PA, ECG, profilo lipidico e HbA1c. Lo score del calcio coronarico in aggiunta ai classici fattori di rischio consente di riclassificare il rischio a livelli superiori o inferiori e può essere preso in considerazione nei pazienti categorizzati a rischio moderato-basso in base al sistema di valutazione del rischio HFA-ICOS¹⁹.

^dL'intervallo QTc corretto con la formula di Fridericia ($QTcF = QT/\sqrt{RR}$) rappresenta il metodo preferenziale.

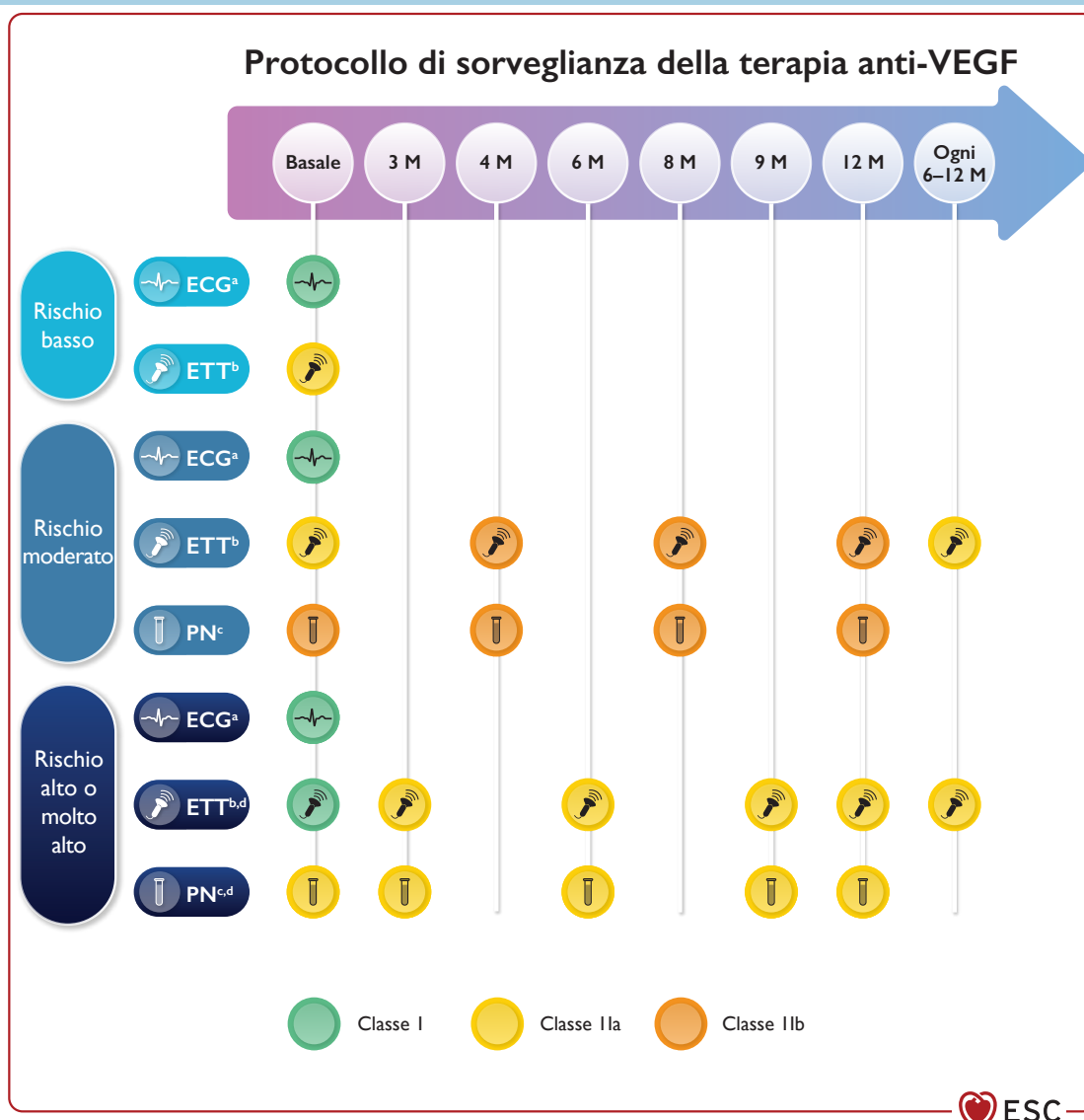


Figura 13. Monitoraggio della tossicità cardiovascolare nei pazienti sottoposti a terapia con inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF).

ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; M, mesi; PN, peptidi natriuretici; QTc, intervallo QT corretto.

^aNei pazienti in trattamento con VEGFi a rischio moderato-alto per prolungamento del QTc si raccomanda di eseguire l'ECG mensilmente (Classe I, Livello C) nei primi 3 mesi di trattamento e ogni 3-6 mesi successivamente (vedi Sezione 6.4). Nei pazienti ad alto rischio prendere in considerazione di eseguire l'ECG 2 settimane dopo l'inizio del trattamento con ulteriore monitoraggio in caso di incremento del dosaggio (vedi Sezione 6.4.2).

^bQuando l'ETT non sia disponibile o non sia diagnostica, per la valutazione della funzione cardiaca deve essere presa in considerazione la risonanza magnetica cardiaca.

^cLa determinazione dei PN è raccomandata quando si preveda la loro misurazione durante il monitoraggio del trattamento.

^dNei pazienti a rischio molto alto deve essere presa in considerazione l'esecuzione dell'ETT e la determinazione dei PN dopo 4 mesi dall'inizio del trattamento.

I TKI BCR-ABL di seconda generazione possono indurre un prolungamento dell'intervallo QTc (vedi Sezione 6.4.2). Il rischio di tossicità CV è maggiore nei pazienti di età >65 anni (rischio relativo 1.8) e in quelli con DM sottostante (rischio relativo 2.5), ipertensione (rischio relativo 3.2) o CAD preesistente (rischio relativo 2.6)^{256-258,260}. Prima di iniziare la terapia con TKI BCR-ABL è fondamentale definire il rischio di tossicità CV al basale con particolare attenzione ai valori pressori, alla glicemia e al profilo lipidico. In tutti i pazienti è raccomandata l'esecuzione dell'ECG in condizioni basali con monitoraggio del QTc in quelli trattati

con TKI BCR-ABL di seconda generazione. In base al tipo di terapia utilizzata devono essere eseguite specifiche valutazioni CV dopo l'inizio del trattamento (Figura 15)²⁵⁶.

5.5.6. Inibitori della tirosinchinasi di Bruton

Gli inibitori della tirosinchinasi di Bruton (BTK) sono sempre più utilizzati per il trattamento dei tumori maligni del sistema linfatico. Ibrutinib, un inibitore orale irreversibile di BTK, si è dimostrato estremamente efficace nel trattamento della leucemia linfatica cronica e delle neoplasie linfoproliferative a

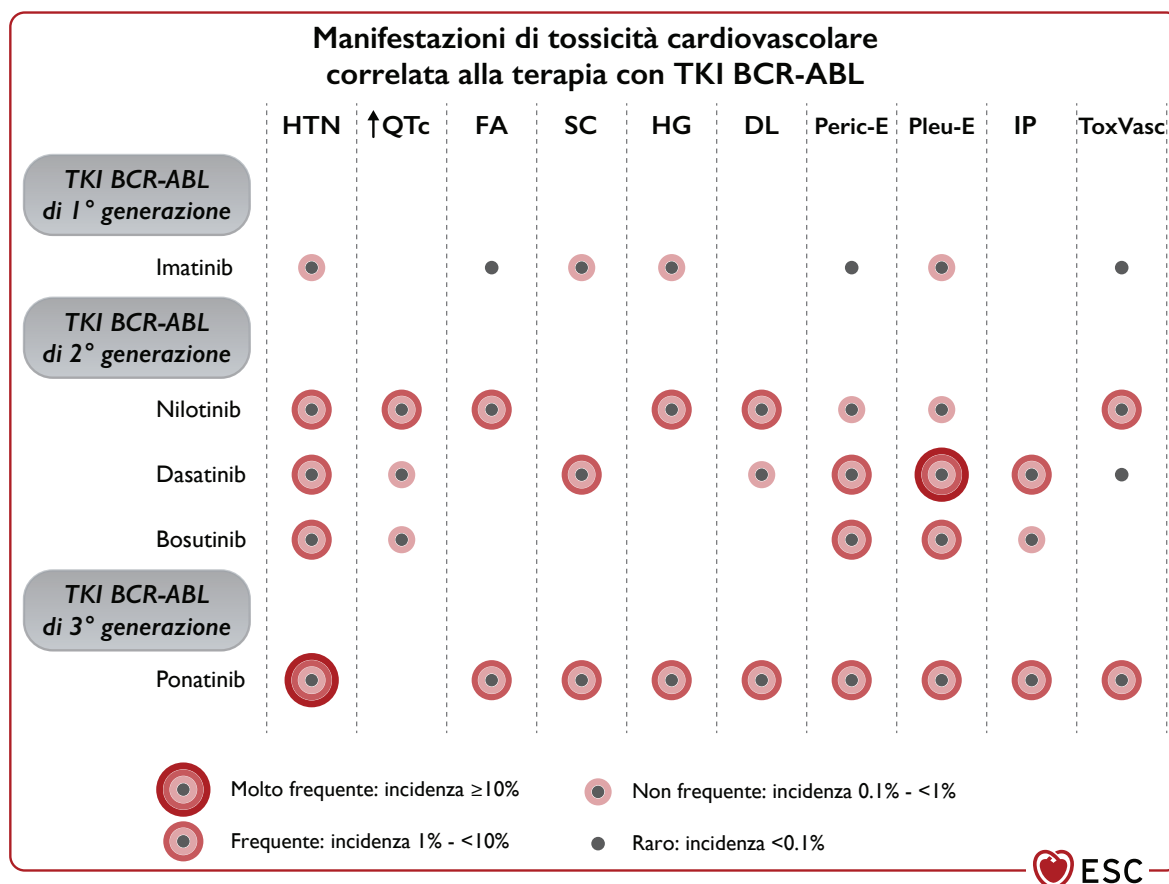


Figura 14. Manifestazioni di tossicità cardiovascolare correlata alla terapia con inibitori della tirosinchinasi BCR-ABL.

BCR-ABL, breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus; DL, dislipidemia; EMA, European Medicines Agency; FA, fibrillazione atriale; FDA, Food and Drug Administration; HG, iperglicemia; HTN, ipertensione; IP, ipertensione polmonare; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Peric-E, versamento pericardico; Pleu-E, versamento pleurico; ↑QTc, prolungamento dell'intervallo QT corretto; SC, scompenso cardiaco; TKI, inibitori della tirosinchinasi; ToxVasc, tossicità vascolare (ictus, infarto miocardico, arteriopatia periferica).

Le reazioni avverse riportate nei diversi trial clinici o durante l'utilizzo post-marketing sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (secondo MedDRA) e alla frequenza. In caso di frequenza non nota o non stimabile sulla base dei dati disponibili è stato lasciato uno spazio bianco²⁶¹.

Figura elaborata sulla base delle informazioni prescrittive dell'EMA²⁵² e della FDA²⁵³.

cellule B, come il linfoma mantellare, la macroglobulinemia di Waldenström e i linfomi della zona marginale²⁶². Queste patologie colpiscono generalmente pazienti anziani che presentano spesso comorbidità coesistenti al momento della diagnosi, aumentando il rischio di CTR-CVT^{263,264}. Ibrutinib è risultato associato a diatesi emorragica, infezioni e un aumentato rischio di ipertensione, FA e SC²⁶⁵⁻²⁶⁷ e in certi casi può anche indurre lo sviluppo di aritmie ventricolari (VA) senza prolungamento dell'intervallo QT^{267,268}. Acalabrutinib è un inibitore di BTK di seconda generazione con maggiore selettività per la BTK. In un recente studio di fase III, randomizzato, multicentrico, in aperto, di non inferiorità, la terapia con acalabrutinib ha determinato una sopravvivenza libera da progressione non inferiore rispetto a ibrutinib in pazienti con leucemia linfatica cronica precedentemente trattata, con una minore incidenza di eventi CV sintomatici²⁶⁹, ma non sono state osservate differenze tra i due gruppi in termini di FA di grado ≥3 (FA sintomatica con necessità di intervento in urgenza)²⁷⁰ e FA in pazienti di età ≥75 anni o con precedente storia di FA, così

come nel rischio di eventi CV nei pazienti con FRCV o MCV preesistenti²⁷¹. Pertanto, allo stato attuale, non esistono sufficienti dati per definire diverse strategie di monitoraggio nei pazienti trattati con tali farmaci.

In ragione della mancanza di raccomandazioni basate sull'evidenza, la gestione di questi eventi CV è problematica²⁶⁴. L'instaurazione di una terapia antipertensiva è risultata associata a un minor rischio di eventi CV avversi maggiori (MACE)²⁶⁴. Nei pazienti in terapia con inibitori di BTK è raccomandato lo screening opportunistico per la FA mediante la rilevazione del polso o l'acquisizione di un tracciato ECG da eseguire ad ogni visita clinica²⁷².

A causa del rischio di sanguinamento più elevato, ibrutinib deve essere temporaneamente sospeso nei pazienti che necessitano di duplice terapia antiaggregante (DAPT) e 3-7 giorni prima di una procedura invasiva. In caso di interventi in emergenza, deve essere presa in considerazione la trasfusione piastrinica allo scopo di ridurre al minimo il rischio di sanguinamento²⁶².

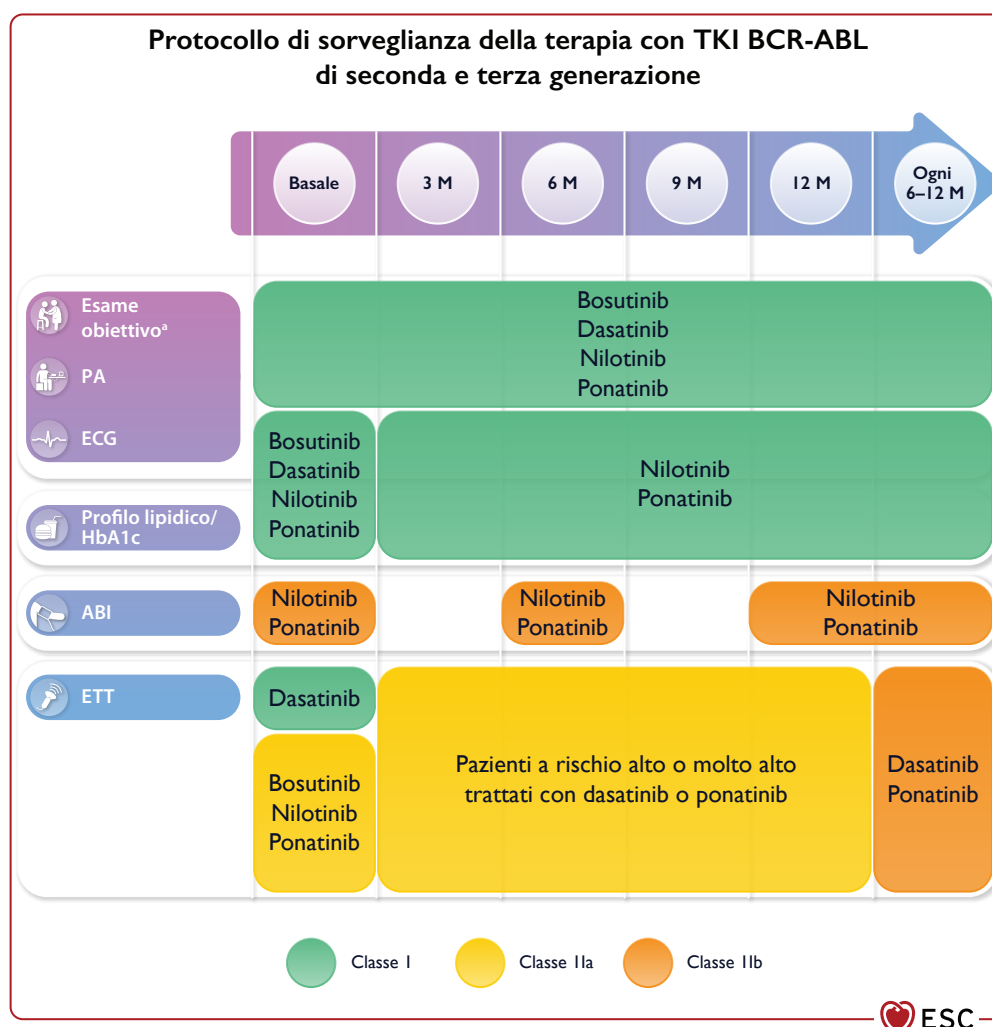


Figura 15. Protocollo di sorveglianza della terapia con inibitori della tirosinchinasi (TKI) BCR-ABL di seconda e terza generazione. ABI, indice caviglia-braccio; BCR-ABL, breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus; ETT, ecocardiografia transtoracica; HbA1c, emoglobina glicata; M, mesi; PA, pressione arteriosa.

^aLo score di calcio coronarico in aggiunta ai classici fattori di rischio consente di riclassificare il rischio cardiovascolare a livelli superiori o inferiori e può essere preso in considerazione nei pazienti di entrambi i sessi con un rischio cardiovascolare stimato intorno alla soglia decisionale¹⁹.

Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia con inibitori della tirosinchinasi di Bruton

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Monitoraggio e gestione della PA		
Nei pazienti in terapia con inibitori di BTK si raccomanda di misurare la PA ad ogni visita clinica ²⁶⁴ .	I	B
Nei pazienti in terapia con inibitori di BTK deve essere preso in considerazione il monitoraggio domiciliare della PA da eseguire ogni settimana durante i primi 3 mesi di trattamento ed ogni mese successivamente.	IIa	C
Ecocardiografia		
Nei pazienti ad alto rischio ^c candidati a terapia con inibitori di BTK si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale ^{267,268} .	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti che sviluppano FA durante terapia con inibitori di BTK si raccomanda di eseguire l'ETT.	I	C
FA		
Nei pazienti in terapia con inibitori di BTK si raccomanda di eseguire uno screening opportunistico per la FA mediante la rilevazione del polso o l'acquisizione di un tracciato ECG ad ogni visita clinica ²⁷³ .	I	C

BTK, tirosinchinasi di Bruton; DM, diabete mellito; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; FA, fibrillazione atriale; PA, pressione arteriosa; QTc, intervallo QT corretto; SC, scompenso cardiaco; VHD, valvulopatia.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cDi sesso maschile, di età ≥65 anni, con storia pregressa di ipertensione, DM, QTc ≥480 ms, FA, SC, cardiomiopatia o VHD severa.

5.5.7. Terapie per il mieloma multiplo

Esistono numerose classi farmacologiche approvate per il trattamento del MM che possono essere utilizzate in diverse combinazioni, come gli immunomodulatori, il desametasone, i PI e gli anticorpi monoclonali (es. daratumumab). I PI – bortezomib, carfilzomib e ixazomib – rappresentano il caposaldo della terapia per MM sia di nuova diagnosi che recidivante^{276,277}. Alcuni studi di ampie dimensioni sulla terapia di combinazione per MM hanno riportato un aumento del rischio di eventi CV gravi²⁷⁸⁻²⁸¹. I pazienti con MM trattati con PI presentano un'elevata incidenza di comorbidità CV coesistenti e un elevato rischio CV al basale^{282,283}. Il trattamento con PI

è risultato associato a svariate manifestazioni di tossicità CV come ipertensione, SC²⁸⁴, sindrome coronarica acuta (SCA)⁶⁶, aritmie²⁸⁵, IP²⁸⁶ e TEV (Figura 16)^{287,288}. La determinazione dei biomarker cardiaci e l'ETT eseguite in corso di terapia costituiscono degli importanti strumenti diagnostici e prognostici in grado di orientare il processo decisionale clinico (Figura 17)⁶⁶.

Lo SC – in particolare lo SC con frazione di eiezione preservata – è spesso una manifestazione di amiloidosi cardiaca, ma rappresenta anche un importante effetto avverso della terapia con PI, soprattutto con carfilzomib. In un'analisi di sicurezza condotta in pazienti con MM trattati con carfilzomib, nel 7.2% dei pazienti è stato riscontrato

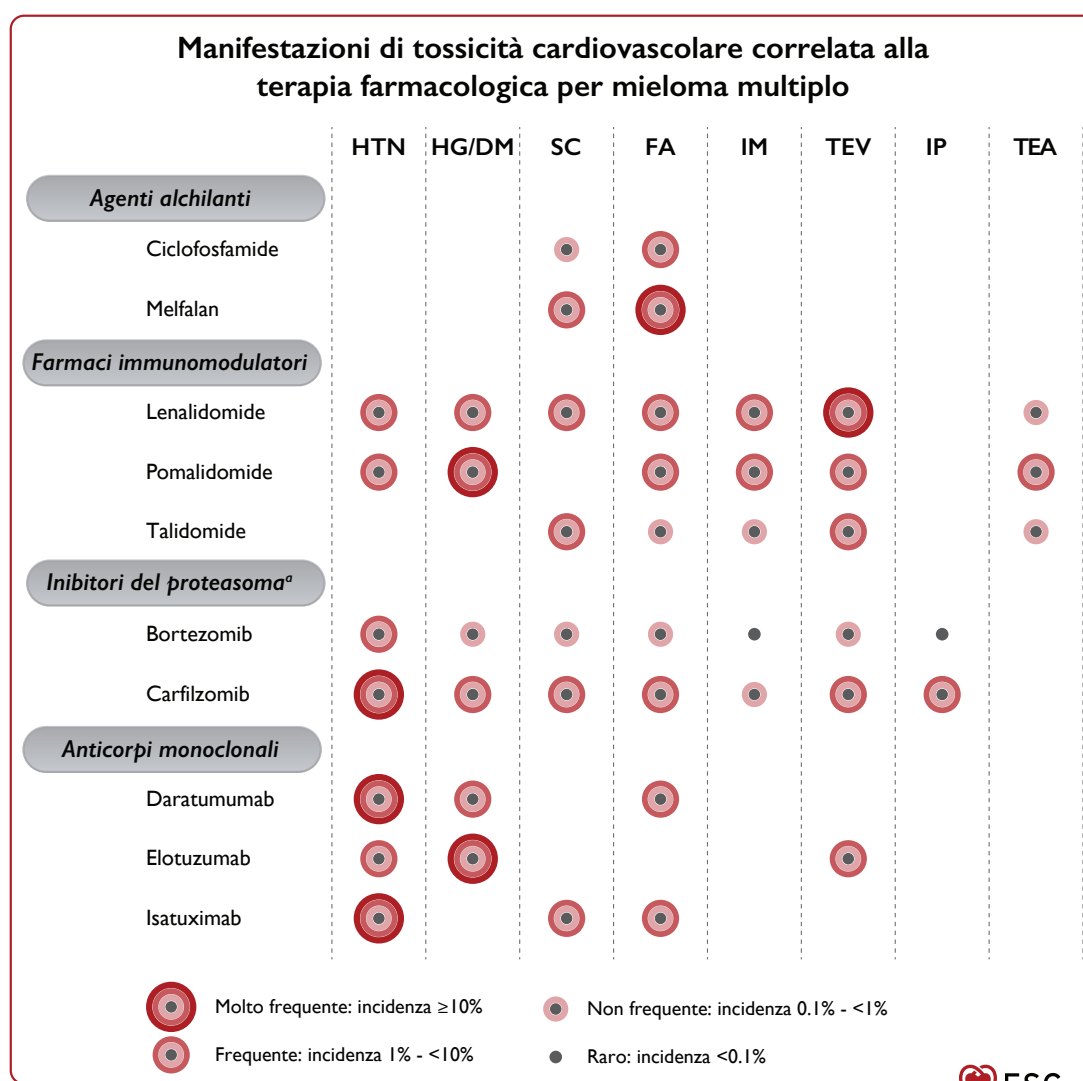


Figura 16. Manifestazioni di tossicità cardiovascolare correlata alla terapia farmacologica per mieloma multiplo.

DM, diabete mellito; EMA, European Medicines Agency; FA, fibrillazione atriale; FDA, Food and Drug Administration; HG, iperglicemia; HTN, ipertensione; IM, infarto miocardico; IP, ipertensione polmonare; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEA, tromboembolismo arterioso; TEV, tromboembolismo venoso.

Le reazioni avverse riportate nei diversi trial clinici o durante l'utilizzo post-marketing sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (secondo MedDRA) e alla frequenza. In caso di frequenza non nota o non stimabile sulla base dei dati disponibili è stato lasciato uno spazio bianco.

^aIxazomib induce edema periferico nel 18% dei pazienti e HG quando somministrato in associazione a lenalidomide o pomalidomide e desametasone.

Figura elaborata sulla base delle informazioni prescrittive dell'EMA²⁵² e della FDA²⁵³.

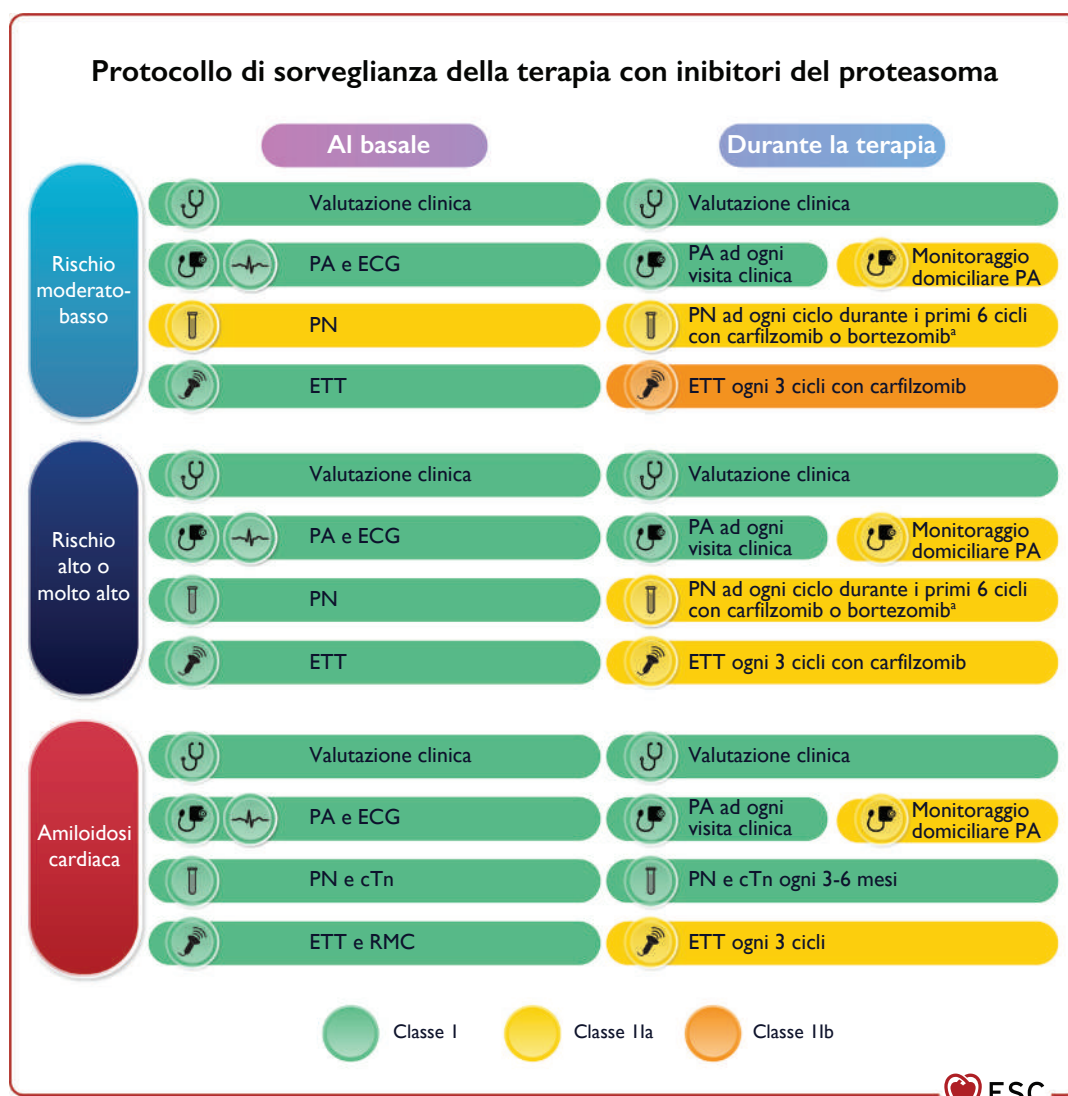


Figura 17. Monitoraggio cardiovascolare nei pazienti con mieloma multiplo trattati con inibitori del proteasoma.

cTn, troponina cardiaca; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; PA, pressione arteriosa; PN, peptidi natriuretici; RMC, risonanza magnetica cardiaca.

^aOgni 2 mesi nei pazienti trattati con ixazomib.

SC di nuova insorgenza²⁸⁴ e, in un altro studio, il 23% dei pazienti con MM trattati con carfilzomib ha sviluppato SC clinico e/o DVS²⁸⁹. Il meccanismo, seppur non ancora ben chiaro, sembra essere correlato allo stress ossidativo indotto dai PI a livello dei miociti, all'inibizione del proteasoma o a disfunzione endoteliale transitoria^{281,283}. Anche se non esistono studi che abbiano specificatamente valutato la strategia di follow-up ottimale nei pazienti con MM trattati con PI, generalmente questo consiste in 3-6 visite mensili comprensive di ECG, emocromo completo (inclusi PN e cTn) e sorveglianza ecocardiografica in corso di trattamento²⁹⁰. In un recente studio prospettico in pazienti con MM recidivante è stata confermata l'utilità dei PN nel migliorare la stratificazione del rischio e la gestione della morbidità CV durante il trattamento⁶⁶. Anche l'ipertensione, un altro effetto avverso indotto dai PI, può contribuire allo sviluppo di SC a frazione di eiezione preservata.

I pazienti con MM sono ad elevato rischio di trombosi dovuto a fattori correlati sia al paziente che al mieloma, in particolare quando trattati con PI in associazione a farmaci immunomodulatori (Figura 18)^{279,287,291-297}. Nello studio ASPIRE (Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone vs Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed Multiple Myeloma), i pazienti trattati con una combinazione di carfilzomib, lenalidomide e desametasone hanno mostrato una maggiore incidenza di TEV rispetto a quelli trattati con lenalidomide e desametasone (6.6% vs 3.9%)²⁷⁹. Nei pazienti a basso rischio in terapia con regimi a base di talidomide o lenalidomide, le linee guida oncologiche raccomandano l'utilizzo di aspirina o di dosi profilattiche di eparina a basso peso molecolare (EBPM)²⁹⁸, mentre nei pazienti ad alto rischio di TEV è raccomandata l'EBPM a dosaggio terapeutico²⁹⁹. Il ruolo degli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NOAC) nei pazienti affetti da MM

Fattori di rischio per tromboembolismo venoso nei pazienti con mieloma multiplo

Fattori di rischio correlati al paziente

- TEV pregresso
- Infezioni acute
- Malattia autoimmune
- Catetere venoso centrale
- Insufficienza renale cronica
- Fumo
- MCV
- DM
- Chirurgia generale
- Storia di trombofilia ereditaria
- Immobilizzazione, chirurgia, trauma
- Obesità (BMI >30 kg/m²)



Fattori di rischio correlati al mieloma

- Stato avanzato della malattia
- Agenti stimolanti dell'eritropoiesi
- Desametasone ad alte dosi
- Sindrome da iperviscosità
- Talidomide/lenalidomide/pomalidomide

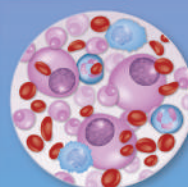


Figura 18. Fattori di rischio per tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti con mieloma multiplo. BMI, indice di massa corporea; DM, diabete mellito; MCV, malattia cardiovascolare.

deve essere ancora validato in studi di più ampie dimensioni, ma stando ai risultati di alcuni recenti piccoli studi apixaban e rivaroxaban a basse dosi si sono dimostrati sicuri ed efficaci nel prevenire eventi di TEV³⁰⁰⁻³⁰².

Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante trattamento per mieloma multiplo

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Monitoraggio della PA		
Nei pazienti in trattamento con PI si raccomanda di misurare la PA ad ogni visita clinica.	I	C
Nei pazienti in trattamento con PI deve essere preso in considerazione il monitoraggio domiciliare della PA da eseguire ogni settimana durante i primi 3 mesi e ogni mese successivamente.	IIa	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Biomarker cardiaci		
Prima di iniziare il trattamento con PI, nei pazienti a rischio alto o molto alto si raccomanda la determinazione dei livelli di PN ^{66,303} .	I	C
Prima di iniziare il trattamento con PI, nei pazienti a rischio moderato-basso deve essere presa in considerazione la determinazione dei livelli di PN ⁶⁶ .	IIa	C
Nei pazienti trattati con carfilzomib o 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 ⁶⁶ .	IIa	B
Nei pazienti con AL-CA si raccomanda la determinazione dei livelli di PN e di cTn al basale e ogni 3-6 mesi ^{d290} .	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
ETT		
In tutti i pazienti con MM candidati a trattamento con PI si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale, comprensivo della valutazione per AL-CA.	I	C
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 ²⁸⁰ .	IIa	B
Nei pazienti a rischio moderato-basso trattati con carfilzomib può essere presa in considerazione la sorveglianza ecocardiografica da eseguire ogni 3 cicli di trattamento.	IIb	C
Nei pazienti con AL-CA trattati con PI deve essere presa in considerazione la sorveglianza ecocardiografica da eseguire ogni 3-6 mesi ^{d290} .	IIa	C
Profilassi del TEV		
Nei pazienti con MM e pregresso TEV è raccomandato l'uso di EBPM a dosaggio terapeutico ^{296,298,302,304,305} .	I	B
Nei pazienti con MM che presentano fattori di rischio correlati a TEV ^e (ad esclusione di pregresso TEV) è raccomandato l'uso di EBPM a dosaggio profilattico per almeno i primi 6 mesi di trattamento ^{296,304,305} .	I	A
Nei pazienti con MM senza fattori di rischio o con un solo fattore di rischio correlato a TEV ^e (ad esclusione di pregresso TEV), in alternativa all'EBPM deve essere presa in considerazione l'aspirina per almeno i primi 6 mesi di trattamento ^{296,304-307} .	IIa	B
Nei pazienti con MM che presentano fattori di rischio correlati a TEV ^e (ad esclusione di pregresso TEV), in alternativa all'EBPM o all'aspirina può essere preso in considerazione l'apixaban o il rivaroxaban ^f a basse dosi per almeno i primi 6 mesi di trattamento ³⁰⁰⁻³⁰² .	IIb	C

AL-CA, amiloidosi cardiaca da catene leggere; cTn, troponina cardiaca; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ETT, ecocardiografia transtoracica; MM, mieloma multiplo; PA, pressione arteriosa; PI, inibitori del proteasoma; PN, peptidi natriuretici; SC, scompenso cardiaco; TEV, tromboembolismo venoso.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cOgni 2 mesi nei pazienti in trattamento con ixazomib per via orale.

^dIn base alla severità e al trattamento dello SC.

^eVedi Figura 18^{295,296,299}.

^fBasse dosi di apixaban (2.5 mg bid) o rivaroxaban (10 mg/die).

5.5.8. Trattamento con inibitori del fibrosarcoma rapidamente accelerato e della proteinchinasi mitogeno-attivata

Gli inibitori del fibrosarcoma rapidamente accelerato (RAF) – vemurafenib, dabrafenib e encorafenib – sono approvati per il trattamento del melanoma metastatico con mutazione V600 del gene *BRAF*. Gli inibitori della proteinchinasi mitogeno-attivata (MEK) – trametinib, cobimetinib, binimetinib e

selumetinib – hanno anche mostrato una significativa attività clinica nei pazienti affetti da melanoma *BRAF* V600-positivo e vengono oggi ampiamente utilizzati in combinazione con gli inibitori di RAF. I principali effetti CV comprendono ipertensione, EP e CTRCD, associati a tutte le combinazioni di inibitori di RAF/MEK, e prolungamento del QTc, associato esclusivamente alla somministrazione concomitante di cobimetinib e vemurafenib (Figura 19)^{12,308,309}. Il trattamento con inibitori di RAF da soli o in combinazione con inibitori di MEK è associato ad un aumentato rischio di IM e FA³⁰⁸.

Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia combinata con inibitori di RAF e MEK

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda il monitoraggio della PA ad ogni visita clinica e il monitoraggio ambulatoriale da eseguire ogni settimana durante i primi 3 mesi di trattamento e ogni mese successivamente.	I	C
Nei pazienti in terapia con cobimetinib/vemurafenib si raccomanda di eseguire un ECG dopo 2 e 4 settimane dall'inizio del trattamento e ogni 3 mesi successivamente ^c .	I	C
In tutti i pazienti a rischio alto o molto alto candidati a terapia combinata con inibitori di RAF e MEK si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	I	C
Nei pazienti a rischio moderato-basso candidati a terapia combinata con inibitori di RAF e MEK può essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	IIb	C
Nei pazienti a rischio alto o molto alto in terapia combinata con inibitori di RAF e MEK deve essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico ogni 4 mesi durante il primo anno di trattamento.	IIa	C

ECG, elettrocardiogramma; MEK, proteinchinasi mitogeno-attivata; PA, pressione arteriosa; RAF, fibrosarcoma rapidamente accelerato.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cConsiderare di eseguire un ECG e un ulteriore monitoraggio ad ogni incremento del dosaggio (vedi Sezione 6.4.2).

I pazienti oncologici con MCV preesistente sono a più alto rischio di eventi CV avversi durante il trattamento con inibitori di RAF/MEK e, pertanto, si raccomanda di eseguire la stratificazione del rischio in condizioni basali¹². La maggior parte delle complicanze cardiache indotte dalla somministrazione di inibitori di RAF e MEK sembrerebbero imputabili all'inibitore di MEK, di cui l'inibitore di RAF ne aumenta gli effetti tossici³¹⁰⁻³¹³. L'incidenza di ipertensione e DVS è risultata 2 volte più elevata con la co-somministrazione di inibitori di RAF/MEK rispetto alla monoterapia con inibitori di RAF³¹⁴.

La CTRCD può manifestarsi in qualsiasi momento a partire dal primo mese di terapia fino a 2 anni dopo la fine del trattamento oncologico³¹⁵. Nei pazienti a rischio moderato-alto di CTR-CVT è raccomandata l'esecuzione dell'ETT al basale, con monitoraggio della PA ad ogni visita durante il trattamento e possibilmente con monitoraggio ambulatoriale settimanale

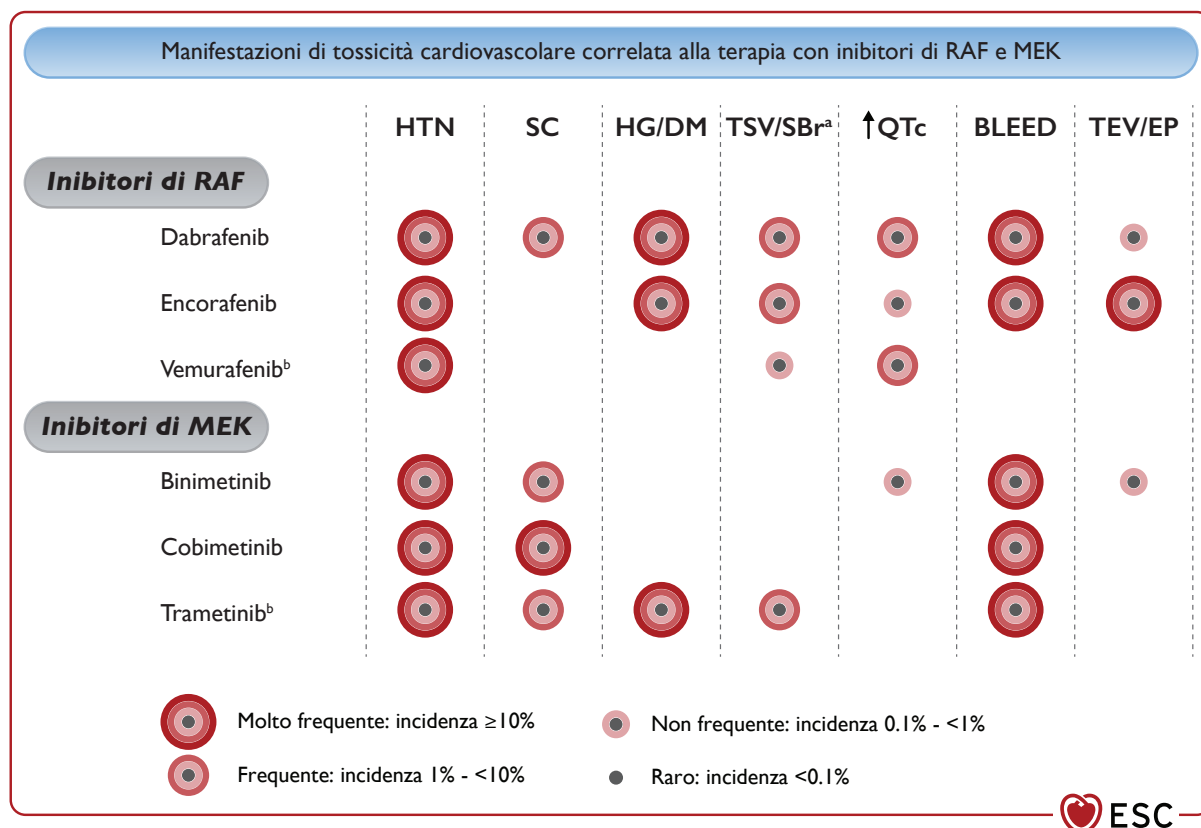


Figura 19. Manifestazioni di tossicità cardiovascolare correlata alla terapia con inibitori di RAF e MEK.

BLEED, aumentato rischio emorragico; DM, diabete mellito; EMA, European Medicines Agency; EP, embolia polmonare; FDA, Food and Drug Administration; HG, iperglicemia; HTN, ipertensione; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; MEK, proteinchinasi mitogeno-attivata; ↑QTc, prolungamento dell'intervallo QT corretto; RAF, fibrosarcoma rapidamente accelerato; SBr, bradicardia sinusale; SC, scompenso cardiaco; TEV, tromboembolismo venoso; TSV, tachicardia sopraventricolare.

Le reazioni avverse riportate nei diversi trial clinici o durante l'utilizzo post-marketing sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (secondo MedDRA) e alla frequenza. In caso di frequenza non nota o non stimabile sulla base dei dati disponibili è stato lasciato uno spazio bianco.

^aDabrafenib è correlato al SBr; encorafenib è correlato a TSV; vemurafenib raramente causa fibrillazione atriale; trametinib è correlato a bradicardia in alcuni report post-marketing.

^bÈ frequente edema periferico.

Figura elaborata sulla base delle informazioni prescrittive dell'EMA²⁵² e della FDA²⁵³.

durante i primi 3 mesi ed ogni mese successivamente. Nei pazienti in terapia con cobimetinib/vemurafenib si raccomanda di eseguire un ECG a 2 e 4 settimane dopo l'inizio del trattamento e ogni 3 mesi successivamente. Nei pazienti ad alto rischio deve essere preso in considerazione il monitoraggio ecocardiografico periodico della funzione ventricolare da eseguire ogni 6-12 mesi.

L'impiego della terapia cardioprotettiva (con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina [ACE-I], antagonisti recettoriali dell'angiotensina [ARB] e beta-bloccanti) non è stato valutato in pazienti trattati con inibitori di RAF/MEK ma, da una prospettiva meccanicistica, i beta-bloccanti potrebbero prevenire lo sviluppo di CTRCD indotta dagli inibitori di MEK. La via MEK/ERK ha un effetto cardioprotettivo, regolato dalla via di segnalazione beta-adrenergica, che controlla anche la via della proteinchinasi p38 mitogeno-attivata associata ad effetti cardiotossici. I beta-bloccanti potrebbero esercitare un effetto cardioprotettivo riducendo la via di segnalazione di p38³¹⁵.

5.5.9. Inibitori del checkpoint immunitario

Le immunoterapie, che rendono il sistema immunitario in grado di riconoscere e distruggere le cellule tumorali, sono disponibili in diverse forme, ma le più utilizzate sono gli ICI³¹⁶. I checkpoint immunitari sono proteine espresse nelle cellule T che ne inibiscono l'attivazione quando entrano in contatto con le cellule del corpo. Gli ICI comprendono gli anticorpi monoclonali che bloccano i "freni" o i regolatori delle cellule immunitarie, l'antigene-4 associato ai linfociti T citotossici (CTLA-4) (ipilimumab, tremelimumab), la proteina di morte cellulare programmata 1 (PD-1) (nivolumab, cemiplimab, pembrolizumab) e il ligando della proteina di morte cellulare programmata 1 (PD-L1) (atezolizumab, avelumab, durvalumab) espresso nelle cellule tumorali, con conseguente risposta immunitaria citotossica. Bloccando il legame di questi checkpoint con le loro proteine partner, gli ICI inibiscono il segnale "off" attivando le cellule T e promuovendo la distruzione delle cellule tumorali. Sebbene la loro fisiopatologia resti tuttora da definire chiaramente, gli ICI possono innescare

anche un'iperattivazione delle cellule T contro i tessuti non cancerosi, portando ad eventi avversi immuno-relati³¹⁷. Gli effetti collaterali CV immuno-relati possono provocare complicanze CV potenzialmente letali come miocardite fulminante, miopericardite, disfunzione cardiaca, aritmie o IM, che comportano spesso la sospensione del trattamento con ICI^{318,319}.

Nella casistica più ampia che ha incluso 122 pazienti con miocardite associata ad ICI è stato osservato un esordio pre-

coce dei sintomi (mediana di 30 giorni dopo l'esposizione iniziale a ICI) e il 50% dei pazienti è deceduto³²⁰. Gli eventi CV tardivi (>90 giorni) sono meno ben definiti, ma generalmente sono caratterizzati da un rischio più elevato di SC non infiammatorio, aterosclerosi progressiva, ipertensione e mortalità³²¹. Altre tossicità CV descritte durante terapia con ICI comprendono IM, blocco AV, aritmie ventricolari e sopraventricolari, morte improvvisa, sindrome simil-Takotsubo,

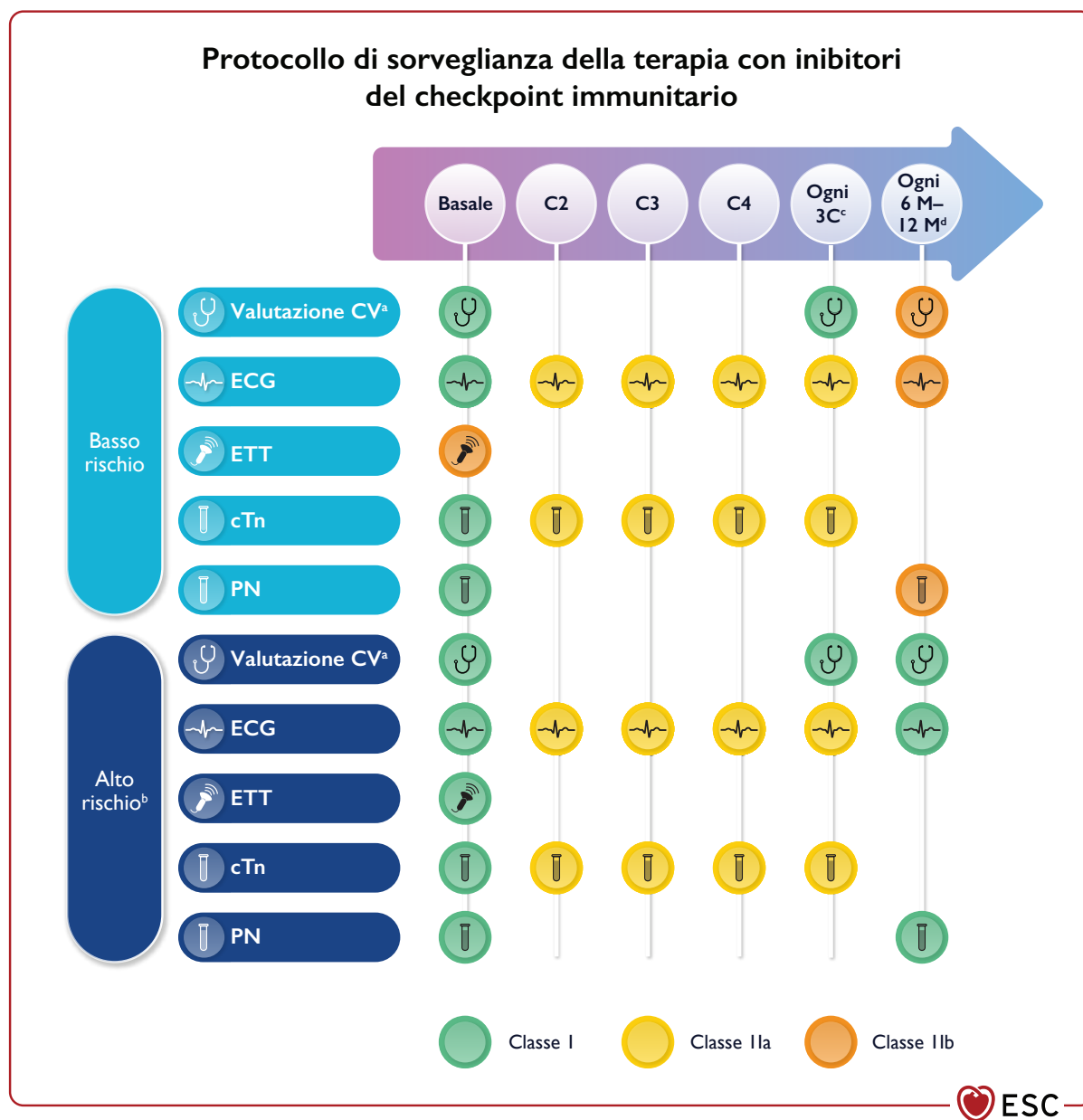


Figura 20. Sorveglianza cardiovascolare nei pazienti in terapia con inibitori del checkpoint immunitario (ICI).

BNP, peptide natriuretico di tipo B; C, ciclo di chemioterapia; cTn, troponina cardiaca; CTRCD, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; HbA1c, emoglobina glicata; M, mesi; MCV, malattia cardiovascolare; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PA, pressione arteriosa; PN, peptidi natriuretici (BNP e NT-proBNP); RMC, risonanza magnetica cardiaca.

^aComprensiva di esame obiettivo, PA, profilo lipidico e HbA1c.

^bDuplica terapia con ICI, combinazione di ICI e terapia cardioprotettiva, eventi non CV correlati ad ICI, pregressa CTRCD o MCV.

^cOgni 3 cicli di trattamento fino al completamento della terapia allo scopo di rilevare la presenza di tossicità CV subclinica correlata ad ICI.

^dNei pazienti che necessitano di terapia a lungo termine con ICI (>12 mesi).

SC non infiammatorio, ipercolesterolemia, pericardite, versamento pericardico, ictus ischemico e TEV³²². In una meta-analisi con un totale di 32 518 pazienti trattati con ICI è stato riportato un aumentato rischio di miocardite, malattie pericardiche, SC, dislipidemia, IM e ischemia arteriosa cerebrale³²³. Le condizioni correlate all'elevato rischio basale di tossicità CV correlata alla terapia con ICI includono la duplice terapia con ICI (es. ipilimumab e nivolumab), la terapia con ICI in associazione ad altre terapie cardiotossiche e pazienti con eventi non CV correlati al trattamento con ICI o con pregressa CTRCD o MCV (Figura 20)^{324,325}. In condizioni basali, tutti i pazienti candidati a trattamento con ICI devono essere sottoposti ad esame ECG e a determinazione dei livelli di troponina al basale (Figura 20)³²⁶⁻³²⁹ e in quelli ad alto rischio deve essere prevista anche la valutazione con ETT. Non sono disponibili raccomandazioni basate sull'evidenza, il che rende problematico il monitoraggio della terapia con

Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante immunoterapia

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
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 ³³³ .	I	B
Prima di iniziare la terapia con ICI, nei pazienti ad alto rischio ^c si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale ³³³ .	I	B
Prima di iniziare la terapia con ICI, in tutti i pazienti può essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	IIb	C
Per identificare la presenza di tossicità CV 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 ³³³ .	IIa	B
Nei pazienti ad alto rischio ^c che necessitano di terapia con ICI a lungo termine (>12 mesi) si raccomanda di eseguire una valutazione CV ^d ogni 6-12 mesi ^{321-323,335,336} .	I	C
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 ^d ogni 6-12 mesi.	IIb	C

BNP, peptide natriuretico di tipo B; cTn, troponina cardiaca; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; HbA1c, emoglobina glicata; ICI, inibitori del checkpoint immunitario; MCV, malattia cardiovascolare; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PA, pressione arteriosa; PN, peptidi natriuretici.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cDoppio ICI, combinazione di ICI con terapia cardiotossica; eventi non CV correlati alla terapia con ICI, pregressa CTRCD o MCV.

^dEsame obiettivo, misurazione della PA, PN (BNP o NT-proBNP), profilo lipidico, HbA1c ed ECG.

ICI. Dopo l'inizio della terapia, è necessario il monitoraggio con ECG e misurazione di cTn e PN³³⁰⁻³³². Nello studio JAVELIN, che ha valutato la combinazione di avelumab con axitinib vs sunitinib, il monitoraggio routinario con ETT durante il trattamento in pazienti asintomatici non ha conferito alcun valore clinico³³³. Tuttavia, nei pazienti ad alto rischio e in quelli con livelli basali elevati di cTn può essere preso in considerazione il monitoraggio con ETT. Nei pazienti che sviluppano in qualsiasi momento alterazioni ECG, nuove variazioni dei biomarker o nuovi sintomi cardiaci, è fortemente raccomandata una valutazione cardio-oncologica tempestiva, con esecuzione dell'ETT per la misurazione della FEVS e del GLS e della RMC quando si sospetti la presenza di miocardite (Tabella 3)³³⁴.

5.5.10. Terapia di deprivazione androgenica per il carcinoma prostatico

La terapia di deprivazione androgenica (ADT) viene prescritta nel 40% degli uomini con carcinoma prostatico come terapia neoadiuvante e/o adiuvante alla RT o per recidiva biochimica dopo chirurgia. Gli agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) rappresentano la ADT più frequentemente prescritta, anche se si associano ad un aumentato rischio CV e di mortalità, in particolare nei pazienti con carcinoma prostatico di età >60 anni^{337,338}. La stratificazione del rischio al basale nei pazienti che necessitano di terapia con agonisti del GnRH dipende dal rischio di malattia vascolare (Figura 21)^{339,340}. Non esistono sistemi di calcolo del rischio di tossicità CV specificatamente elaborati per i pazienti sottoposti ad ADT ma gli autori sono concordi nel raccomandare l'utilizzo dei sistemi SCORE2 o SCORE2-OP per stratificare il rischio CV nei pazienti senza pregressa MCV trattati con ADT¹⁹.

L'utilizzo degli antagonisti del GnRH rappresenta un'opzione alternativa per il trattamento del carcinoma prostatico e, sulla base di dati preclinici e clinici (studio HERO)³⁴¹, si associa ad una mortalità totale e ad un'incidenza di eventi CV significativamente inferiore rispetto al trattamento con agonisti³⁴², anche se sono necessari ulteriori studi in questo ambito. Nel trial PRONOUNCE (A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Advanced Prostate Cancer and Cardiovascular Disease) non sono state osservate differenze nell'incidenza di MACE a 1 anno tra degarelix (un antagonista del GnRH) e leuprolide (un agonista del GnRH), anche se lo studio è stato interrotto anticipatamente³⁴³. È stata riportata una minore incidenza di eventi CV rispetto a studi precedenti e tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita cardiologica al momento dell'arruolamento (portando a una gestione ottimale dei FRCV)³⁴³.

I principali effetti CV da tenere presenti sono costituiti da ipertensione, DM, cardiopatia ischemica e CTRCD^{339,344}. La ADT comporta frequentemente un prolungamento del QTc e più raramente torsioni di punta (TdP) attraverso il blocco degli effetti del testosterone sulla ripolarizzazione ventricolare^{345,346}. In corso di trattamento per carcinoma prostatico si raccomanda di eseguire il monitoraggio ECG e di correggere i fattori scatenanti che inducono un prolungamento del QT (vedi Sezione 6.4.2, Tabella 9 e Tabella S13 del materiale supplementare)^{340,347,348} nei pazienti che presentano un intervallo QTc prolungato in condizioni basali^{49,339,340,347,349,350}.

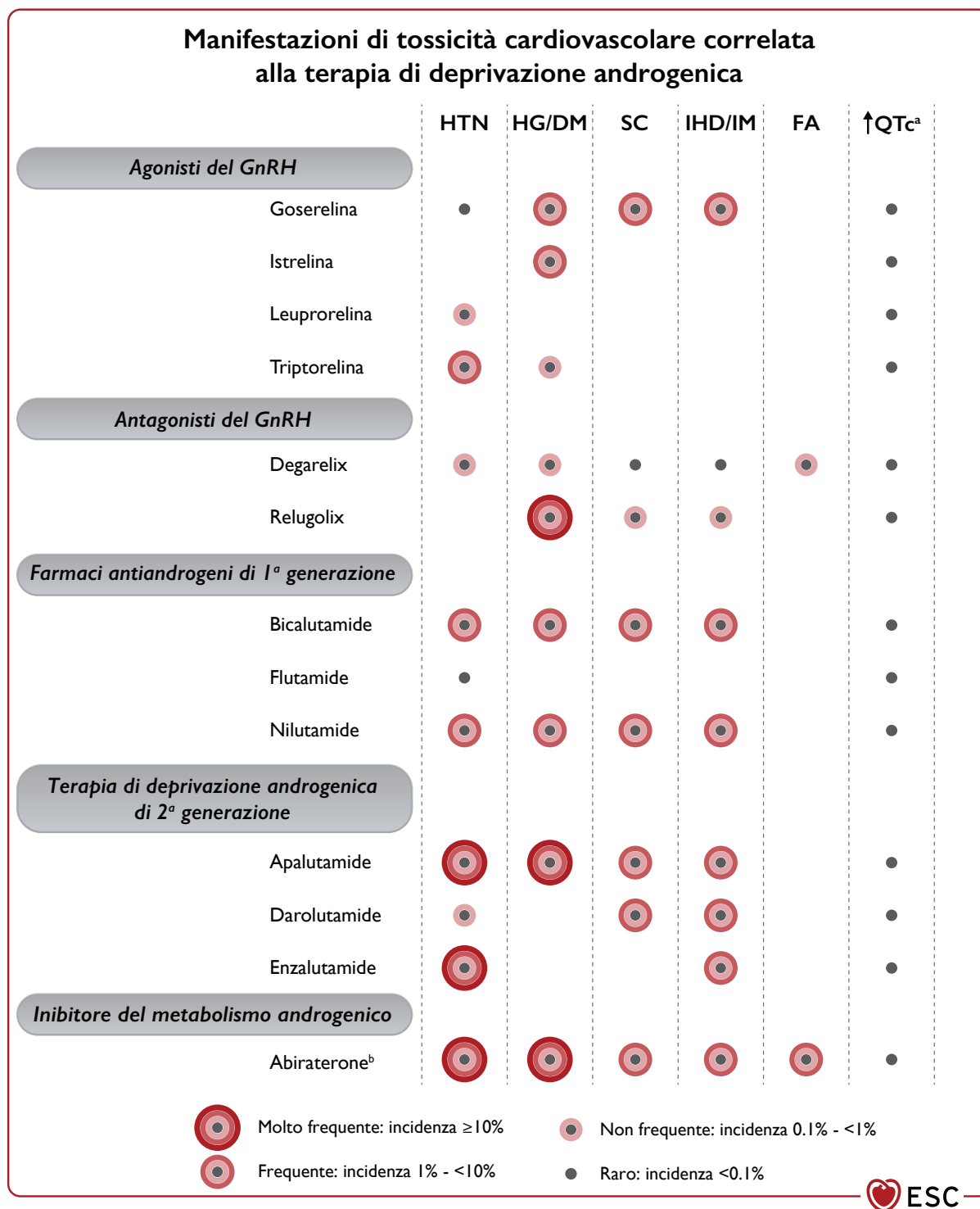


Figura 21. Manifestazioni di tossicità cardiovascolare correlata alla terapia di deprivazione androgenica (ADT).

DM, diabete mellito; EMA, European Medicines Agency; FA, fibrillazione atriale; FDA, Food and Drug Administration; GnRH, ormone di rilascio delle gonadotropine; HG, iperglicemia; HTN, ipertensione; IHD, cardiopatia ischemica; IM, infarto miocardico; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; ↑QTc, prolungamento dell'intervallo QT corretto; SC, scompenso cardiaco; TdP, torsione di punta.

Le reazioni avverse riportate nei diversi trial clinici o durante l'utilizzo post-marketing sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (secondo MedDRA) e alla frequenza. In caso di frequenza non nota o non stimabile sulla base dei dati disponibili è stato lasciato uno spazio bianco.

^aLa ADT può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc. Nei pazienti con storia di fattori di rischio per prolungamento del QT e in quelli in trattamento concomitante con farmaci che possono indurre un prolungamento del QT, prima dell'inizio della terapia deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio tenendo conto anche del rischio di TdP.

^bRischio più elevato di prolungamento dell'intervallo QTc in associazione ad ADT^{49,339,340,349,350}.

Figura elaborata sulla base delle informazioni prescrittive dell'EMA²⁵² e della FDA²⁵³.

Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia di deprivazione androgenica per carcinoma prostatico

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti in ADT senza preesistente MCV si raccomanda di valutare il rischio CV al basale ^c e di stimare il rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni con il sistema SCORE2 o SCORE2-OP ^d 19,341,342.	I	B
Nei pazienti a rischio di prolungamento del QTc durante ADT si raccomanda di eseguire un ECG basale e controlli ECG seriali ^e 339-342.	I	B
Nei pazienti con preesistente CAD sintomatica ^f che necessitano di ADT deve essere preso in considerazione il trattamento con antagonisti del GnRH ^{341,342} .	IIa	B
Durante ADT si raccomanda di valutare il rischio CV ^c ogni 12 mesi ^{19,339,341,342} .	I	B

ADT, terapia di deprivazione androgenica; CAD, malattia coronarica; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; GnRH, ormone di rilascio delle gonadotropine; HbA1c, emoglobina glicata; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; QTc, intervallo QT corretto; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cMisurazione della PA, profilo lipidico, glicemia a digiuno, HbA1c, ECG, con raccomandazione di educare il paziente su uno stile di vita salutare e sul controllo dei fattori di rischio correlati allo stile di vita.

^dStratificazione del rischio CV mediante SCORE2 (<70 anni) o SCORE2-OP (≥70 anni): <50 anni: rischio basso <2.5%, rischio moderato tra 2.5% e <7.5%, rischio alto ≥7.5%; 50-69 anni: rischio basso <5%, rischio moderato tra 5% e <10%, rischio alto ≥10%; ≥70 anni: rischio basso <7.5%, rischio moderato tra 7.5% e <15%, rischio alto ≥15%.

^eVedi Tabella 9.

^fSindrome coronarica cronica e acuta.

5.5.11. Terapia endocrina per il carcinoma mammario

La terapia endocrina è un trattamento utilizzato di frequente dato che il 65-70% di tutte le pazienti con BC allo stadio iniziale o metastatico sviluppa una malattia positiva ai recettori ormonali²². Nelle pazienti con BC allo stadio iniziale, in base allo stato di menopausa, alle comorbidità e al rischio di recidiva, è raccomandato il trattamento con modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (tamoxifene, toremifene) o con inibitori dell'aromatasi (AI) (letrozolo, anastrozolo o exemestane). L'utilizzo degli AI in combinazione con inibitori delle chinasi 4/6 ciclina-dipendenti (CDK4/6) è raccomandato come terapia di prima o seconda scelta nelle pazienti con BC metastatico positivo al recettore ormonale/HER2-negativo.

Il trattamento con IA comporta un aumentato rischio di dislipidemia, sindrome metabolica, ipertensione, SC e IM³³⁹. Nello studio ATAC ("Arimidex" and Tamoxifen Alone or in Combination), i pazienti con CAD preesistente trattati con anastrozolo hanno mostrato un'incidenza più elevata di eventi CV (17% vs 10%) e un incremento dei valori di colesterolemia (9% vs 5%) rispetto a quelli trattati con tamoxifene^{351,352}, così come nello studio BIG (Breast International Group) 1-98 l'insorgenza di SC è risultata significativamente più frequente nei pazienti trattati con letrozolo vs tamoxifene³⁵³. In due metanalisi di ampie dimensioni, una maggiore

durata del trattamento con AI è risultata associata ad una probabilità più elevata di sviluppare MCV^{354,355}. Un aumento significativo del rischio di TEV è stato coerentemente dimostrato in relazione alla terapia con tamoxifene^{351,353} che, pertanto, non è raccomandata nei pazienti a rischio di eventi trombotici. Con l'impiego di toremifene e tamoxifene ad alte dosi è stato dimostrato un prolungamento dell'intervallo QTc^{339,340}, ma non sono disponibili dati sul rischio nelle pazienti in terapia per BC con tamoxifene alla dose standard (20 mg/die).

Il rischio di TEV, ipercolesterolemia e MCV deve essere discusso con il paziente, facendo presente che il beneficio assoluto derivante dalla prevenzione della recidiva di BC supera generalmente il rischio CV³³⁹. Nei pazienti di età <70 anni senza manifestazioni cliniche di malattia aterosclerotica si raccomanda di stimare il rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni utilizzando il sistema SCORE2 (o SCORE2-OP se di età ≥70 anni)¹⁹. Nei pazienti in trattamento con AI devono essere monitorati regolarmente i valori di colesterolo e di PA³⁵⁶. Si consiglia inoltre di praticare attività fisica e di adottare un'alimentazione sana allo scopo di ridurre il peso corporeo e i livelli di colesterolo. Al fine di ridurre il rischio CV (es. di CAD durante terapia con AI o di TEV durante terapia con tamoxifene) è fortemente raccomandata la cessazione del fumo.

Tabella 17 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia endocrina per carcinoma mammario

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nelle pazienti con BC in terapia endocrina senza preesistente MCV si raccomanda di valutare il rischio CV al basale ^c e di stimare il rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni con il sistema SCORE2 o SCORE2-OP ^{d,e} 19.	I	C
Nelle pazienti con BC in terapia endocrina ad alto rischio di eventi CV (fatali e non fatali) a 10 anni in base al sistema SCORE2 o SCORE2-OP ^{d,e} si raccomanda di eseguire la valutazione del rischio CV ^c ogni 12 mesi.	I	C
Nelle pazienti con BC in terapia endocrina a rischio moderato-basso di eventi CV (fatali e non fatali) a 10 anni in base al sistema SCORE2 o SCORE2-OP ^{d,e} deve essere preso in considerazione di eseguire la valutazione del rischio CV ^c ogni 5 anni.	IIa	C

BC, carcinoma mammario; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; HbA1c, emoglobina glicata; MCV, malattia cardiovascolare; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cMisurazione della PA, profilo lipidico, HbA1c, ECG, con raccomandazione di educare il paziente su uno stile di vita salutare e sul controllo dei fattori di rischio correlati allo stile di vita.

^dO altri score di rischio CV validati.

^eStratificazione del rischio CV mediante SCORE2 (<70 anni) o SCORE2-OP (≥70 anni): <50 anni: rischio basso <2.5%, rischio moderato tra 2.5% e <7.5%, rischio alto ≥7.5%; 50-69 anni: rischio basso <5%, rischio moderato tra 5% e <10%, rischio alto ≥10%; ≥70 anni: rischio basso <7.5%, rischio moderato tra 7.5% e <15%, rischio alto ≥15%¹⁹.

5.5.12. Inibitori delle chinasi 4/6 ciclina-dipendenti

L'utilizzo degli inibitori delle CDK4/6 (palbociclib, ribociclib e abemaciclib) in combinazione con la terapia endocrina è approvato per il trattamento del BC metastatico positivo al recettore ormonale/HER2-negativo. Tale terapia di combinazione è risultata determinare un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione e, in alcuni studi, della sopravvivenza totale³⁵⁷⁻³⁵⁹. Gli inibitori delle CDK4/6, in particolare ribociclib, sembrerebbero indurre un prolungamento dell'intervallo QT^{339,360}. Negli studi di fase III su ribociclib è stato effettuato il monitoraggio ECG di routine. Si raccomanda di eseguire l'ECG al basale³⁶¹⁻³⁶⁸, da ripetere successivamente dopo 14 giorni dall'inizio del primo ciclo di trattamento, prima del secondo ciclo e ad ogni incremento del dosaggio o quando clinicamente indicato³⁵⁷.

Nei pazienti che presentano QT prolungato o sono a rischio significativo di sviluppare un prolungamento dell'intervallo QT (vedi Sezione 6.4.2) è necessario discutere in TMD i rischi/benefici associati alla terapia con ribociclib. Da sottolineare che l'utilizzo di ribociclib deve essere evitato in combinazione con altri farmaci noti per indurre un prolungamento del QT e/o con forti inibitori del CYP3A³⁵⁷.

Le informazioni prescrittive non raccomandano l'utilizzo di ribociclib in associazione a tamoxifene in ragione dell'elevato rischio di prolungamento dell'intervallo QT^{252,367}.

Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia con inibitori delle chinasi 4/6 ciclina-dipendenti

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti oncologici in trattamento con ribociclib si raccomanda di monitorare il QTc ^{c,d} al basale e dopo 14 e 28 giorni ^{361,365,367,368} .	I	A
In tutti i pazienti oncologici in trattamento con ribociclib si raccomanda di monitorare il QTc ^{c,d} ad ogni incremento del dosaggio ^{361,365,367,68} .	I	B
Nei pazienti in trattamento con palbociclib o abemaciclib che presentano un QTc al basale al di sopra del range di normalità ^e o altre condizioni favorevoli al prolungamento del QTc ^e deve essere preso in considerazione il monitoraggio del QTc ^e .	Ila	C

QTc, intervallo QT corretto; QTcF, intervallo QT corretto con la formula di Fridericia.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cL'intervallo QTc corretto con la formula di Fridericia ($QTcF = QT/\sqrt{RR}$) rappresenta il metodo preferenziale nei pazienti oncologici.

Nella popolazione generale il limite superiore di normalità del QTc è 450 ms negli uomini e 460 ms nelle donne³⁶⁹.

^dSecondo la European Medicines Agency: (1) la terapia con ribociclib deve essere sospesa se QTcF >480 ms; (2) quando il prolungamento del QTcF si riduce a <481 ms, riprendere la terapia allo stesso dosaggio; (3) se si verifica nuovamente un prolungamento del QTcF ≥481 ms, sospendere la terapia fino a quando il QTcF non ritorni a valori <481 ms e riprendere l'assunzione di ribociclib alla dose successiva più bassa.

^eVedi Sezione 6.4.2 e Tabella 8.

5.5.13. Inibitori della chinasi del linfoma anaplastico

I pazienti oncologici trattati con inibitori della chinasi del linfoma anaplastico (ALK) possono andare incontro ad eventi CV avversi, come bradicardia sinusale, blocco AV, prolungamento dell'intervallo QTc, ipertensione, iperglicemia e dislipidemia^{370,371}. L'insorgenza di SCA e SC sono stati descritti raramente in associazione alla terapia con crizotinib³⁷². Prima di iniziare il trattamento con inibitori di ALK, in particolare crizotinib si raccomanda di eseguire un ECG in condizioni basali, da ripetere eventualmente dopo 4 settimane e ogni 3-6 mesi successivamente, specie quando sono presenti alterazioni all'ECG basale. Il monitoraggio domiciliare della PA deve essere preso in considerazione nei pazienti trattati con brigatinib o lorlatinib. Nei pazienti trattati con lorlatinib o crizotinib devono essere controllati i livelli di colesterolo ogni 3-6 mesi ed istituito il relativo trattamento in caso di elevazione.

5.5.14. Inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico

Osimertinib è un inibitore orale irreversibile del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) approvato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule EGFR-mutato. Dati recenti hanno dimostrato che osimertinib comporta un aumentato rischio di prolungamento del QTc, FA, TEV, DVS e SC (Figura 22)^{373,374}.

Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia con inibitori di EGFR e ALK

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prima di iniziare la terapia con inibitori di EGFR e ALK, si raccomanda di eseguire nel paziente una valutazione del rischio CV al basale ^c .	I	C
Prima di iniziare la terapia con osimertinib, in tutti i pazienti si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale ³⁷⁶ .	I	B
Nei pazienti in trattamento con brigatinib, crizotinib o lorlatinib deve essere preso in considerazione il monitoraggio domiciliare della PA.	Ila	C
Nei pazienti in trattamento con crizotinib e lorlatinib deve essere preso in considerazione di valutare il profilo lipidico ogni 3-6 mesi.	Ila	C
Nei pazienti in trattamento con osimertinib deve essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico ogni 3 mesi ³⁷⁶ .	Ila	B
Nei pazienti trattati con inibitori di ALK deve essere preso in considerazione di eseguire un ECG dopo 4 settimane dall'inizio della terapia e ogni 3-6 mesi durante il trattamento.	Ila	C

ALK, chinasi del linfoma anaplastico; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; HbA1c, emoglobina glicata; PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cEsame obiettivo, misurazione della PA, ECG, profilo lipidico e HbA1c.

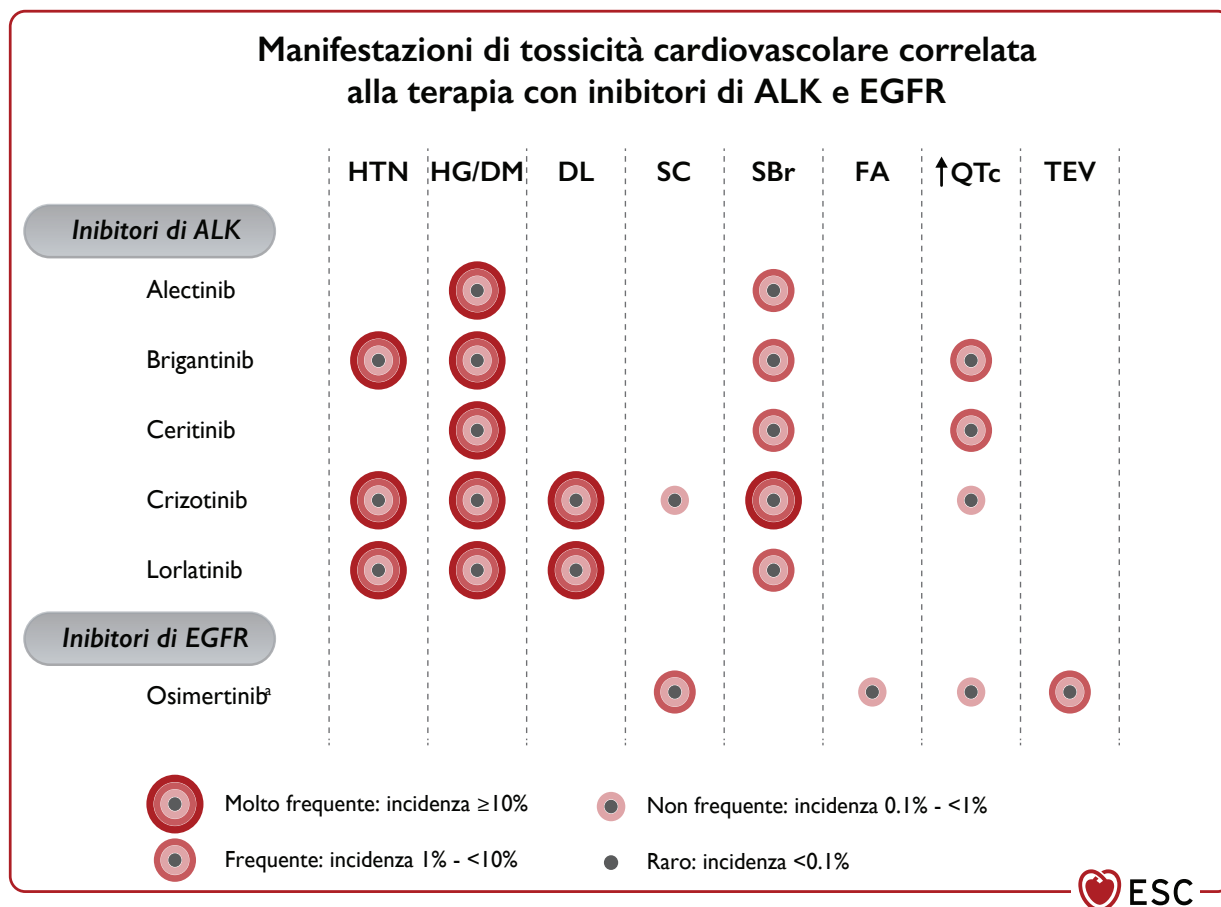


Figura 22. Manifestazioni di tossicità cardiovascolare correlata alla terapia con inibitori di ALK e EGFR.

ALK, chinasi del linfoma anaplastico; DL, dislipidemia; DM, diabete mellito; EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; EMA, European Medicines Agency; FA, fibrillazione atriale; FDA, Food and Drug Administration; HG, iperglicemia; HTN, ipertensione; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; ↑QTc, prolungamento dell'intervallo QT corretto; SBr, bradicardia sinusale; SC, scompenso cardiaco; TEV, tromboembolismo venoso.

Le reazioni avverse riportate nei diversi trial clinici o durante l'utilizzo post-marketing sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (secondo MedDRA) e alla frequenza. In caso di frequenza non nota o non stimabile sulla base dei dati disponibili è stato lasciato uno spazio bianco.

^aOsimertinib aumenta il rischio di ipomagnesiemia.

Figura elaborata sulla base delle informazioni prescrittive dell'EMA²⁵² e della FDA²⁵³.

In uno studio su 123 pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule *EGFR*-mutato trattati con osimertinib, in seguito a sorveglianza con ETT è stata riportata un'incidenza di SC o IM del 4.9% e una significativa diminuzione della FEVS <53% nell'11% dei pazienti³⁷⁵. L'ipertensione pre-esistente e l'età avanzata sono risultati fattori di rischio per DVS e SC (incidenza rispettivamente del 3.9% e 2.6%)³⁷⁶, che si sviluppano più frequentemente nel corso del primo anno di terapia³⁷⁶.

Prima di iniziare il trattamento con osimertinib si raccomanda di eseguire la stratificazione del rischio CV, un ECG e l'esame ETT. Durante trattamento con osimertinib deve essere presa in considerazione una sorveglianza ecocardiografica trimestrale per DVS di nuova insorgenza. Si raccomanda inoltre un attento monitoraggio dei livelli di magnesio per ridurre al minimo il rischio di ipomagnesiemia indotta da osimertinib e di prolungamento dell'intervallo QTc.

5.5.15. Terapie CAR-T e TIL

La terapia CAR-T è utilizzata per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta e dei linfomi aggressivi a cellule B³⁷⁷. Seppure con incidenza variabile, sempre più spesso è stata riportata un'associazione tra terapia CAR-T e CTR-CVT, tra cui DVS, SC, aritmie cardiache, versamento pericardico, TTS e arresto cardiaco³⁷⁸⁻³⁸³. La maggior parte delle manifestazioni di tossicità CV sono state descritte in relazione all'insorgenza della sindrome da rilascio di citochine (CRS)^{377,384}. In tutti i pazienti si raccomanda di eseguire una valutazione CV al basale comprensiva di ECG e determinazione dei livelli di PN e cTn, prendendo in considerazione anche l'esecuzione dell'ETT, soprattutto nei pazienti con FRCV e MCV preesistenti. I pazienti che sono stati sottoposti a terapia CAR-T possono sviluppare sindromi infiammatorie sistemiche³⁸⁵. La CRS deve essere sospettata quando a distanza di qualche ora o giorni dal trattamento il paziente manifesta febbre, con o senza tachipnea, tachicardia, ipotensione,

ipossia e/o altre disfunzioni d'organo³⁸⁵. Per porre diagnosi di CRS e poterla differenziare da altre condizioni che possono verificarsi in questi contesti (infezioni, SC, reazioni ai farmaci ed EP) è necessario un alto indice di sospetto^{378,386}. Nei soggetti adulti è stata evidenziata una relazione tra CRS ed eventi CV. Nei pazienti con CRS si osserva frequentemente un'elevazione dei livelli di cTn che comporta un aumentato rischio di eventi CV successivi³⁷⁸. In un recente studio retrospettivo di farmacovigilanza, la terapia CAR-T è risultata associata all'insorgenza di tachiaritmie (più frequentemente FA, seguita da VA), cardiomiopatie e malattie pleuro-pericardiche³⁷⁹. Nel complesso, il tasso di fatalità per eventi avversi CV e polmonari è stato del 30.9%^{378,379,387}. La valutazione cardiaca iniziale nei pazienti con innalzamento della cTn deve prevedere la misurazione dei PN, un ECG e l'esame ecocardiografico (vedi Sezioni 6.1.4 per la relativa gestione)³⁸⁸.

La terapia cellulare adottiva con TIL si sta rivelando un'opzione di trattamento efficace per il melanoma metastatico non resecabile in stadio III/IV. Con l'utilizzo dei TIL, la tossicità CV sembra essere correlata alla tossicità diretta miocardica e vascolare³⁸⁰. La valutazione basale e la sorveglianza CV della terapia TIL seguono lo stesso percorso raccomandato per la terapia CAR-T.

Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapie CAR-T e TIL

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prima di iniziare la terapia CAR-T o TIL, in tutti i pazienti si raccomanda di eseguire un ECG e la determinazione dei livelli di PN e cTn al basale ³⁸⁸ .	I	C
Prima di iniziare la terapia CAR-T o TIL, nei pazienti con MCV preesistente si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale ³⁸⁸ .	I	C
Prima di iniziare la terapia con CAR-T o TIL deve essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico al basale ³⁸⁸ .	IIa	C
Nei pazienti che sviluppano CRS di grado ≥ 2 secondo i criteri ASTCT ^c si raccomanda la determinazione dei livelli di PN e cTn e l'esecuzione di un esame ecocardiografico ^{378,388} .	I	C

ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CAR-T, cellule T con recettore chimerico per l'antigene; CRS, sindrome da rilascio di citochine; cTn, troponina cardiaca; ECG, elettrocardiogramma; MCV, malattia cardiovascolare; PN, peptidi natriuretici; TIL, linfociti infiltranti il tumore.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cGrado di CRS in base alla classificazione ASTCT: Grado 1: febbre; Grado 2: febbre associata ad ipotensione senza necessità di vasopressori e/o ipossia con necessità di ossigeno con cannula nasale a basso flusso; Grado 3: febbre associata ad ipotensione con necessità di un vasopressore $\pm$ vasopressina e/o ipossia con necessità di ossigeno con cannula nasale ad alto flusso o maschera facciale o maschera "non-rebreather" o maschera Venturi; Grado 4: febbre associata ad ipotensione con necessità di più vasopressori e/o ipossia con necessità di ventilazione a pressione positiva.

5.5.16. Radioterapia

La RT aumenta il rischio di sviluppare MCV e arteriopatia periferica (PAD)^{173,389-394}. È tuttora motivo di dibattito quale sia la dose di radiazioni più sicura, quali siano le sottostrutture cardiache più sensibili al danno indotto dalla RT e quali siano le strategie più appropriate per ridurre al minimo il rischio di insorgenza di MCV correlate alla RT^{395,396}. Il cuore è considerato un "organo a rischio" radiosensibile durante RT e l'esposizione cardiaca alle radiazioni deve essere mantenuta a livelli ragionevolmente quanto più bassi possibile poiché non esiste una dose che possa essere definita "sicura" (Figura 23)^{389,390}. Si raccomanda la categorizzazione del rischio di tossicità CV indotta dalla RT sulla base della MHD^{389,397} invece che sul dosaggio prescritto, in quanto quest'ultimo potrebbe non consentire un'accurata quantificazione dell'esposizione cardiaca alle radiazioni (es. una dose prescritta di 35 Gray [Gy] con volume cardiaco irradiato di circa il 70% corrisponde ad una MHD di circa 25 Gy, mentre una dose prescritta di 35 Gy con volume cardiaco irradiato di circa il 40% corrisponde ad una MHD di circa 15 Gy). Tuttavia, la MHD non è una misura di riferimento perfetta e, in alcuni pazienti, una porzione estremamente limitata del cuore può essere irradiata con una dose molto elevata, determinando comunque un rischio sostanziale nonostante una bassa MHD³⁹⁸. Pertanto, in base alla distribuzione della dose e all'esposizione di particolari sottostrutture cardiache e dei FRCV, il team incaricato del trattamento può ritenere di dover classificare il paziente in una categoria di rischio superiore^{397,399-401}.

Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio basale prima della radioterapia con volume cardiaco irradiato

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di valutare il rischio CV al basale ^c e di stimare il rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni con il sistema SCORE2 o SCORE2-OP ^{d 19,389} .	I	B
Prima della RT con volume cardiaco irradiato, nei pazienti con pregressa MCV deve essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	IIa	C

CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; HbA1c, emoglobina glicata; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; RT, radioterapia; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cMisurazione della PA, profilo lipidico, HbA1c, ECG, con raccomandazione di educare il paziente su uno stile di vita salutare e sul controllo dei fattori di rischio correlati allo stile di vita.

^dStratificazione del rischio CV mediante SCORE2 (<70 anni) o SCORE2-OP (≥ 70 anni): <50 anni: rischio basso <2.5%, rischio moderato tra 2.5% e <7.5%, rischio alto $\geq 7.5\%$; 50-69 anni: rischio basso <5%, rischio moderato tra 5% e <10%, rischio alto $\geq 10\%$; ≥ 70 anni: rischio basso <7.5%, rischio moderato tra 7.5% e <15%, rischio alto $\geq 15\%$ ¹⁹.

Le strategie volte a prevenire e limitare le complicanze CV indotte dalla RT, incentrate sulla riduzione dell'esposizione alle radiazioni del cuore e delle sottostrutture CV durante trattamento antitumorale, riguardano:

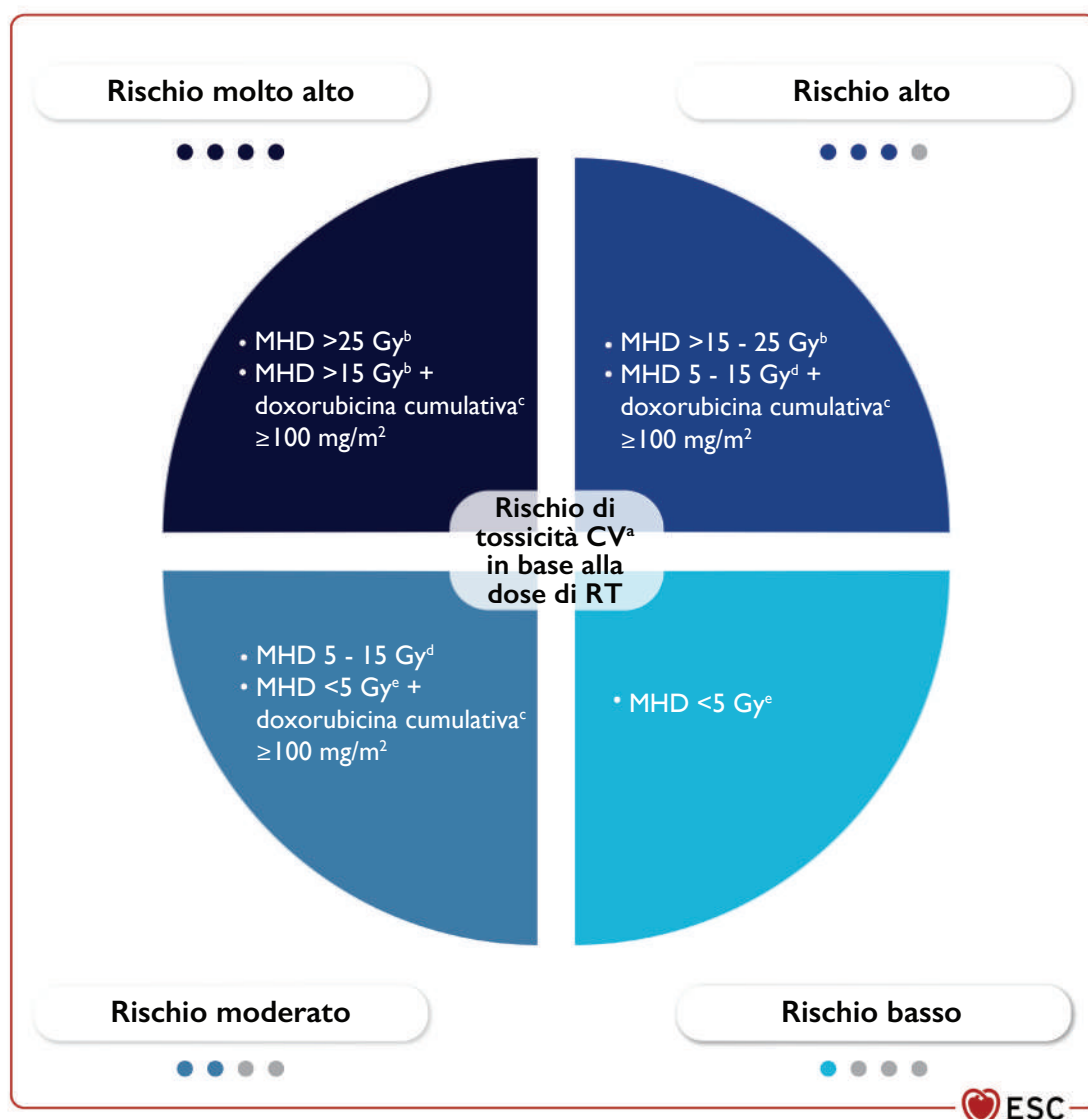


Figura 23. Dose cardiaca media di radioterapia e relativo rischio di tossicità cardiovascolare.

CV, cardiovascolare; MHD, dose cardiaca media; Gy, Gray; RT, radioterapia.

^aSi raccomanda la categorizzazione del rischio indotto dalla RT sulla base della MHD invece che sul dosaggio prescritto, in quanto quest'ultimo non consente un'accurata quantificazione dell'esposizione cardiaca alle radiazioni. In base alla distribuzione della dose e all'esposizione di particolari sottostrutture cardiache (nonché ai fattori di rischio clinici), il team incaricato del trattamento può ritenere di dover classificare il paziente in una categoria di rischio superiore. Inoltre, un paziente può venire classificato in una categoria di rischio inferiore quando solamente una minima parte del cuore è esposta ad una dose prescritta di radiazioni relativamente elevata^{397,399-401}.

^bOppure RT prescritta alla dose ≥35 Gy con irradiazione cardiaca quando non sia disponibile la MHD. Da sottolineare che in questo caso le scarse informazioni disponibili sull'esposizione cardiaca non consentono di differenziare la categoria di rischio alto da quella di rischio molto alto.

^cOppure farmaco equivalente.

^dOppure RT prescritta alla dose di 15-34 Gy con irradiazione cardiaca quando non sia disponibile la MHD.

^eOppure RT prescritta alla dose <15 Gy con irradiazione cardiaca quando non sia disponibile la MHD.

1. Le modifiche nella gestione del tumore volte ad evitare il ricorso alla RT, cosa che evidenzia l'importanza di integrare una valutazione cardio-oncologica personalizzata⁴⁰²⁻⁴⁰⁴.
2. Le possibili modifiche nella dose e nel volume della RT. I protocolli di RT devono mirare al volume minimo richiesto da erogare alla dose minima necessaria per ottenere il beneficio clinico desiderato.
3. Le modifiche nelle tecniche di somministrazione volte a ridurre l'esposizione cardiaca alle radiazioni con

sostanziale riduzione del rischio. Le moderne strategie "salvacuore" di RT comprendono: l'uso ottimale delle moderne tecnologie di radiazioni fotoniche ad intensità modulata; l'impiego di tecniche di gestione del ciclo respiratorio (*gating* o *breath-hold*) per il trattamento di BC⁴⁰⁵, linfoma⁴⁰⁶ e carcinoma polmonare⁴⁰⁷; o l'uso della RT guidata dalle immagini per garantire l'accuratezza dell'erogazione del trattamento e della terapia con fasci di protoni⁴⁰⁸.

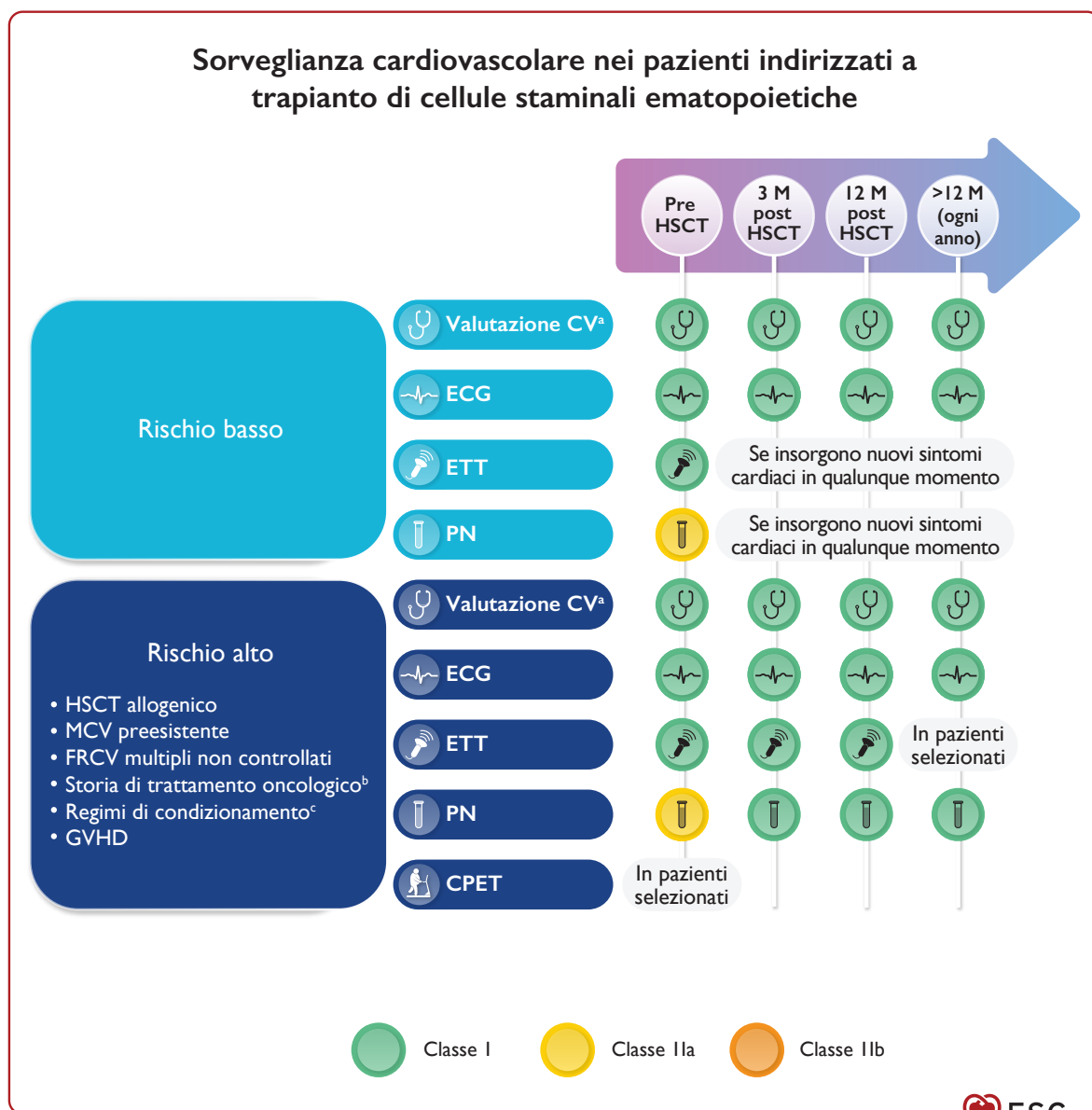


Figura 24. Fattori di rischio e sorveglianza cardiovascolare nei pazienti indirizzati a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. BNP, peptide natriuretico di tipo B; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; GVHD, malattia del trapianto contro l'ospite; HbA1c, emoglobina glicata; HSCT, trapianto di cellule staminali ematopoietiche; M, mesi; MCV, malattia cardiovascolare; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PA, pressione arteriosa; PN, peptidi natriuretici (BNP e NT-proBNP).

^aEsame obiettivo, misurazione della PA, profilo lipidico e HbA1c.

^bIrradiazione mediastinica o a mantello, agenti alchilanti, doxorubicina >250 mg/m² o equivalente.

^cIrradiazione corporea totale, agenti alchilanti.

L'incidenza di eventi cardiaci dopo RT può variare in rapporto ai fattori di rischio del paziente e agli effetti sinergici delle radiazioni con altri trattamenti antitumorali cardiotossici^{12,173}.

Non esistono specifiche misure preventive secondarie per la RT (es. trattamenti farmacologici) per ridurre il rischio di eventi CV dopo il trattamento. Tuttavia, tenuto conto della ben nota rilevanza dei FRCV convenzionali sull'incidenza di eventi correlati alla RT, in tutti i pazienti si raccomanda l'ottimizzazione dei FRCV modificabili prima e dopo RT.

5.5.17. Trapianto di cellule staminali ematopoietiche

L'HSCT costituisce un'opzione terapeutica potenzialmente curativa per molte neoplasie ematologiche. I miglioramenti nelle tecniche di HSCT e nelle strategie di supporto hanno notevolmente ridotto la mortalità correlata al trattamento (Tabella S14 del materiale supplementare)^{409,410}. Vi è un crescente riconoscimento delle manifestazioni di tossicità CV correlata all'HSCT e i sopravvissuti ad HSCT costituiscono una popolazione ad alto rischio di eventi CV futuri. Diversi fattori contribuiscono a definire il rischio di tossicità CV correlata all'HSCT, come il

tipo di HSCT (con rischio più elevato dopo HSCT allogenico), la presenza di FRCV multipli non controllati, le condizioni CV preesistenti (FA/flutter atriale, sindrome del nodo del seno, VA, CAD, IM, VHD moderato-severa e SC o FEVS <50%)⁴¹¹, gli effetti cardi tossici diretti delle terapie antitumorali ricevute prima e durante l'HSCT (regime di induzione combinato con antracicline, RT mediastinica, irradiazione corporea totale o regime di condizionamento a base di ciclofosfamide) (Tabella S14 del materiale supplementare) e lo sviluppo di malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD), microangiopatia trombotica o sepsi^{410,412}. Nella fase iniziale successiva all'HSCT (<100 giorni), l'evento CV più frequente è rappresentato dalla FA, ma alcuni pazienti possono anche manifestare SC, ipertensione, ipotensione, versamento pericardico o TEV^{413,414}. Le tossicità tardive comprendono DM, dislipidemie, sindrome metabolica, ipertensione, SC, CAD, disturbi della conduzione e versamento pericardico⁴¹⁰. Lo sviluppo di GVHD acuta si associa a trombosi e danno miocardico infiammatorio (miocardite, SC, disturbi della conduzione, aritmie e versamento pericardico), mentre la GVHD cronica è risultata associata ad un maggior rischio di ipertensione, DM e dislipidemie^{415,416}.

Una valutazione CV completa, comprensiva di misurazione dei PN, ECG ed ETT, è diventata una componente fondamentale della valutazione pre-HSCT^{409,410} per rilevare la presenza di MCV non diagnosticata, stratificare il rischio di CTR-CVT e ottimizzare le condizioni CV preesistenti^{411,417-420}. Nella sorveglianza iniziale, nei pazienti ad alto rischio si raccomanda di eseguire il monitoraggio con ETT a 3 e 12 mesi dall'HSCT in quanto si può verificare un calo della FEVS e del GLS post-trapianto (vedi Sezione 7). I fattori indipendenti associati a MCV a lungo termine nei sopravvissuti ad HSCT sono rappresentati da HSCT allogenico, MCV preesistente o FRCV multipli non controllati, storia di trattamento oncologico (irradiazione mediastinica o a mantello, agenti alchilanti, doxorubicina 250 mg/m² o equivalente), regimi di condizionamento ad alto rischio (irradiazione corporea totale, agenti alchilanti) e sviluppo di GVHD⁴¹⁰. Nella Figura 24 sono sintetizzate le strategie per la prevenzione e la riduzione delle complicanze CV nei pazienti sottoposti a HSCT.

Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio basale nei pazienti indirizzati a trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti sottoposti ad HSCT si raccomanda di eseguire una valutazione del rischio CV al basale e seriata (a 3 e 12 mesi e ogni anno successivamente) comprensiva di misurazione della PA, ECG, profilo lipidico e HbA1c.	I	C
In tutti i pazienti che devono essere sottoposti ad HSCT si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico.	I	C
Prima dell'HSCT deve essere preso in considerazione di eseguire la determinazione dei livelli di PN al basale ^{417,418} .	IIa	C

ECG, elettrocardiogramma; HbA1c, emoglobina glicata; HSCT, trapianto di cellule staminali ematopoietiche; PA, pressione arteriosa; PN, peptidi natriuretici.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

5.5.18. Altri trattamenti antitumorali

Diverse altre terapie antitumorali possono indurre eventi CV clinicamente rilevanti. Ciclofosfamide, cisplatino, ifosfamide e taxani (paclitaxel e docetaxel) possono indurre disfunzione miocardica e SC⁴. La tossicità CV correlata al trattamento con ciclofosfamide si osserva prevalentemente nei pazienti che ricevono dosi elevate (>140 mg/kg) prima di essere sottoposti a HSCT e si sviluppa generalmente entro pochi giorni dalla somministrazione del farmaco⁴¹⁰.

La chemioterapia a base di platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino) può causare malattie vascolari (vasospasmo, IM e trombosi venosa e arteriosa), che possono insorgere durante il trattamento comportando anche un maggior rischio a lungo termine di CAD nei sopravvissuti. I pazienti con tumore al testicolo trattati con cisplatino sono a rischio più elevato di malattia vascolare al follow-up a lungo termine⁴²¹. Anche se il rischio individuale di ciascun paziente resta ancora difficile da predire, sono raccomandati interventi per le modifiche dello stile di vita, un elevato grado di sospetto clinico nei pazienti con dolore toracico e uno stretto monitoraggio dei FRCV durante e dopo la terapia⁴²². In alcuni rari casi, il cisplatino⁴²² provoca l'insorgenza di SC; tuttavia, poiché si rende necessaria la somministrazione di elevati volumi di liquidi e.v. per prevenire l'insorgenza di tossicità renale, i pazienti con MCV preesistente possono sviluppare SC sintomatico.

Il triossido di arsenico, utilizzato per trattare alcune leucemie e mielomi, induce spesso un prolungamento dell'intervallo QT (nel 26-93% dei pazienti) e sono state riportate tachiaritmie ventricolari potenzialmente fatali^{45,259}. Episodi di prolungamento del QTc sono stati osservati 1-5 settimane dopo l'infusione di triossido di arsenico, con risoluzione a valori basali nell'arco di 8 settimane. I pazienti trattati con triossido di arsenico devono essere sottoposti a monitoraggio ECG settimanale durante le prime 8 settimane di terapia. È inoltre necessario il monitoraggio elettrolitico in quanto il triossido di arsenico può indurre ipokaliemia, ipomagnesiemia e disfunzione renale. I fattori di rischio per prolungamento dell'intervallo QT devono essere controllati prima, durante e dopo il trattamento oncologico (vedi Sezione 6.4.2).

Diversi inibitori della tirosin chinasi 1 fms-simile (di prima generazione: midostaurina; di seconda generazione: gilteritinib) sono stati testati per il trattamento della leucemia mieloide acuta. La sindrome da differenziazione indotta da gilteritinib (febbre, dispnea, versamento pleuro-pericardico, edema polmonare, edema periferico, ipotensione, disfunzione renale ed eruzione cutanea) richiede l'instaurazione precoce di una terapia con corticosteroidi e il monitoraggio emodinamico fino alla risoluzione dei sintomi. Midostaurina e gilteritinib possono indurre un prolungamento dell'intervallo QTc e si rende necessario eseguire una stretta sorveglianza degli elettroliti e ridurre al minimo le interazioni farmacologiche (vedi Sezione 6.4.2, Tabella 9, Tabelle S15 e S16 del materiale supplementare)⁴²³.

6. DIAGNOSI E GESTIONE DELLA TOSSICITÀ CARDIOVASCOLARE ACUTA E SUBACUTA NEI PAZIENTI IN TERAPIA ANTITUMORALE

Si raccomanda una discussione coordinata in TMD per i pazienti oncologici che sviluppino complicanze CV acute do-

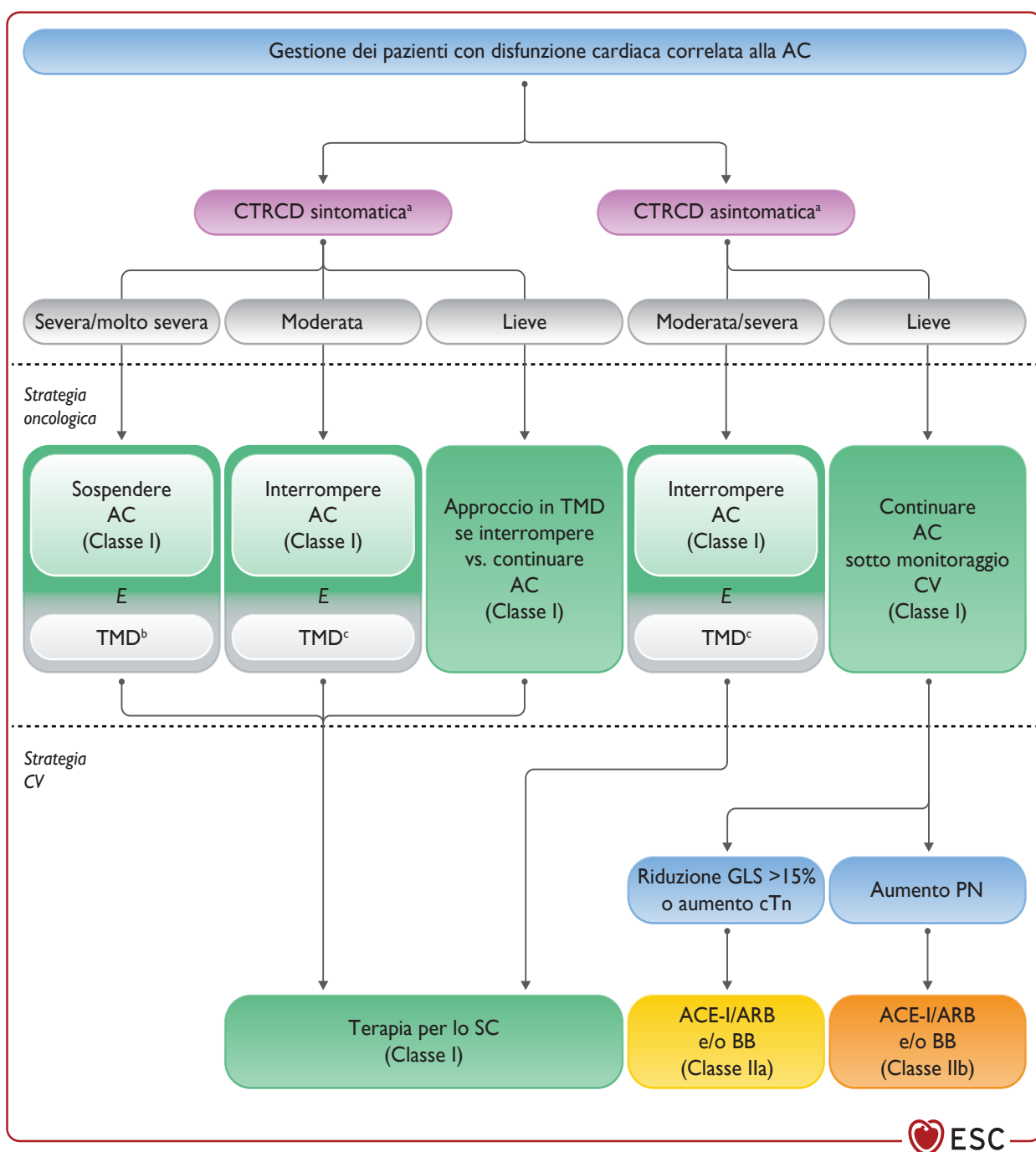


Figura 25. Gestione della disfunzione cardiaca correlata alla chemioterapia con antracicline

AC, chemioterapia con antracicline; ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; BB, beta-bloccanti; cTn, troponina cardiaca; CTRCD, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GLS, strain longitudinale globale; PN, peptidi natriuretici; SC, scompenso cardiaco; TMD, team multidisciplinare; VS, ventricolare sinistra.

^aVedi Tabella 3 (Sezione 3) (CTRCD sintomatica: sindrome di SC sintomatico accertato; CTRCD asintomatica severa: FEVS <40%; CTRCD asintomatica moderata: FEVS 40-49%; CTRCD asintomatica lieve: FEVS >50%).

^bIn rari casi, dopo recupero della funzione VS con trattamento ottimale dello SC può essere ripresa la AC.

^cPrima di riprendere la AC dopo recupero della funzione VS si raccomanda di discuterne in TMD.

vute al trattamento antineoplastico⁵, con invio ad un servizio specialistico di cardio-oncologia se presentano CTR-CVT di nuovo riscontro durante o dopo la terapia antitumorale¹². La prevenzione e la gestione delle MCV nei pazienti oncologici

deve attenersi a quanto raccomandato nelle relative linee guida ESC. In questa sezione vengono fornite indicazioni sulla gestione della CTR-CVT che si manifesta in corso di terapia antitumorale, evidenziando la diversa gestione che richiedono

i pazienti oncologici rispetto a quelli senza tumore. La decisione di iniziare il trattamento CV (farmacologico o con dispositivi) deve tenere in considerazione una serie di fattori come il burden dei sintomi correlati sia al cancro che alla condizione CV, la prognosi del tumore, le specificità del trattamento anti-neoplastico in corso, incluse le opzioni alternative, le possibili reazioni avverse ai farmaci, le interazioni farmacologiche e le preferenze del paziente. Un elenco completo delle interazioni farmacologiche è riportato nelle Tabelle S15-S17 del materiale supplementare.

Tabella 23 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la gestione delle malattie cardiovascolari e della tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale nei pazienti in trattamento oncologico

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Ai fini di un workup diagnostico ottimale e della gestione dei pazienti oncologici con tossicità CV di nuovo riscontro durante o dopo la terapia antitumorale si raccomanda una valutazione CV specialistica ^c .	I	C

CV, cardiovascolare; MCV, malattia cardiovascolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cSe possibile, si raccomanda di indirizzare il paziente al cardio-oncologo o, in alternativa, ad uno specialista cardiologo esperto nella gestione delle MCV nei pazienti oncologici.

6.1. Disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale

6.1.1. Disfunzione cardiaca correlata alla chemioterapia con antracicline

La CTRCD che si sviluppa durante chemioterapia con antracicline può essere clinicamente evidente o può essere rilevata nei pazienti asintomatici durante la sorveglianza (Figura 10, Tabella 3)⁴. La diagnosi di disfunzione cardiaca correlata alla chemioterapia con antracicline si basa sul riscontro di nuovi sintomi CV, nuove anomalie della funzione cardiaca all'imaging CV e/o un nuovo incremento dei biomarker cardiaci (Tabella 3). Nei pazienti con CTRCD di nuova insorgenza si raccomanda una discussione in TMD per soppesare i rischi vs i benefici della prosecuzione della chemioterapia con antracicline.

Nei pazienti oncologici che sviluppano CTRCD sintomatica severa si raccomanda di sospendere la chemioterapia con antracicline²², fatta eccezione per quei rari casi in cui può essere preso in considerazione di ripristinare il trattamento dopo discussione in TMD, implementando le strategie di prevenzione descritte qui di seguito ed effettuando uno stretto monitoraggio ad ogni ciclo di chemioterapia. Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica moderata o CTRCD asintomatica moderato-severa è raccomandata l'interruzione temporanea della chemioterapia con antracicline. Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica lieve si raccomanda di adottare un approccio in TMD per valutare l'opportunità di interrompere o continuare la chemioterapia con antracicline.

Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica o CTRCD asintomatica moderato-severa in corso di terapia antitumorale è raccomandato il trattamento dello SC secondo quanto indicato nelle linee guida che, in assenza di controindicazioni o intolleranza, prevede l'impiego di ACE-I/ARB o

inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisin, beta-bloccanti, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi. Si raccomanda la titolazione alle dosi target secondo quanto riportato nelle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello SC acuto e cronico¹⁴. Il trattamento con ACE-I, ARB e/o beta-bloccanti deve essere preso in considerazione nei casi di CTRCD asintomatica lieve senza sospendere la terapia antitumorale (Figura 25)^{1,14,102,424}. Nei pazienti oncologici che sviluppano CTRCD è raccomandata la pratica di attività fisica aerobica prima e durante la chemioterapia con antracicline, che si è dimostrata associata ad effetti benefici¹¹.

Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica lieve-moderata o CTRCD asintomatica moderato-severa si raccomanda di discutere in TMD l'opportunità di riprendere la chemioterapia con antracicline dopo che si sia osservato il recupero della funzione VS con il trattamento dello SC. Qualora la chemioterapia con antracicline debba necessariamente essere proseguita, oltre a continuare il trattamento per lo SC con ACE-I/ARB e beta-bloccanti a dosi target, possono essere adottate altre tre strategie¹⁴: 1) ridurre al minimo la dose somministrata di chemioterapia con antracicline; 2) passare a preparati di antracicline liposomiali; e 3) eseguire il pre-trattamento con dexrazoxano prima di ogni ulteriore ciclo di chemioterapia con antracicline (Sezione 5.2.1).

Nei pazienti che riprendono la chemioterapia con antracicline dopo un episodio di CTRCD e in quelli con CTRCD asintomatica lieve nei quali non viene sospesa la chemioterapia con antracicline si raccomanda un attento monitoraggio cardiaco ogni 1-2 cicli di trattamento.

Tabella 24 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione della disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale durante chemioterapia con antracicline

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
CTRCD sintomatica indotta dalla chemioterapia con antracicline		
Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica durante chemioterapia con antracicline ^c è raccomandato il trattamento dello SC ^{208,425} .	I	B
Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica severa ^c si raccomanda di sospendere la chemioterapia con antracicline.	I	C
Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica moderata ^c si raccomanda di sospendere temporaneamente la chemioterapia con antracicline e di adottare un approccio multidisciplinare nel valutare l'opportunità di riprendere il trattamento.	I	C
Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica lieve ^c si raccomanda di adottare un approccio multidisciplinare nel valutare l'opportunità di interrompere o continuare la chemioterapia con antracicline.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
CTRCD asintomatica indotta dalla chemioterapia con antracicline		
Nei pazienti che sviluppano CTRCD asintomatica moderato-severa ^c si raccomanda di sospendere temporaneamente la chemioterapia con antracicline e di iniziare il trattamento dello SC ²² .	I	C
In tutti i pazienti con CTRCD asintomatica moderato-severa ^c si raccomanda di adottare un approccio multidisciplinare nel valutare l'opportunità di riprendere il trattamento ²² .	I	C
Nei pazienti asintomatici con FEVS $\geq 50\%$ che presentano una riduzione significativa del GLS ^c o un'elevazione $>ULN$ della troponina o dei PN si raccomanda di proseguire la chemioterapia con antracicline.	I	C
Nei pazienti asintomatici con FEVS $\geq 50\%$ che presentano una riduzione significativa del GLS ^c deve essere preso in considerazione il trattamento con ACE-I/ARB e/o beta-bloccanti ^{d75,93,102} .	IIa	B
Nei pazienti asintomatici con FEVS $\geq 50\%$ che presentano un'elevazione $>ULN$ della troponina deve essere preso in considerazione il trattamento con ACE-I/ARB e/o beta-bloccanti ^{d147,211} .	IIa	B
Nei pazienti asintomatici con FEVS $\geq 50\%$ che presentano un'elevazione $>ULN$ dei PN può essere preso in considerazione il trattamento con ACE-I/ARB e/o beta-bloccanti ^{d211} .	IIb	C
Strategie per riprendere la chemioterapia con antracicline nei pazienti con CTRCD		
Nei pazienti con CTRCD sintomatica o asintomatica moderato-severa ^c per i quali si rende necessario riprendere la chemioterapia con antracicline può essere preso in considerazione l'utilizzo di antracicline liposomiali ^e allo scopo di ridurre il rischio di ulteriore tossicità CV.	IIb	C
Nei pazienti con CTRCD sintomatica o asintomatica moderato-severa ^c per i quali si rende necessario riprendere la chemioterapia con antracicline può essere preso in considerazione l'utilizzo di dexrazoxano ^f allo scopo di ridurre il rischio di ulteriore tossicità CV.	IIb	C

ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; CTRCD, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GLS, strain longitudinale globale; PN, peptidi natriuretici; SC, scompenso cardiaco; ULN, limite superiore di normalità.
^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cVedi Tabella 3. Per riduzione significativa del GLS si intende una riduzione relativa $>15\%$.

^dEvitare stati ipotensivi.

^eVedi testo per il tipo specifico di doxorubicina liposomiale e di forma tumorale (Sezione 5.2).

^fSecondo la European Medicines Agency: doxorubicina ≥ 350 mg/m² o equivalente; secondo la US Food and Drug Administration: doxorubicina ≥ 300 mg/m² o equivalente.

6.1.2. Disfunzione cardiaca correlata alla terapia mirata anti-HER2

La diagnosi di CTRCD correlata alla terapia mirata anti-HER2 si basa sulla combinazione di nuovi sintomi CV, imaging cardiaco e determinazione dei biomarker. I pazienti possono presentare CTRCD sintomatica o ma possono anche non manifestare sintomi⁴²⁶.

Tabella 25 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione della disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale durante terapia anti-HER2

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
CTRCD sintomatica indotta dalla terapia anti-HER2		
Nei pazienti con FEVS $<50\%$ ^c che sviluppano CTRCD sintomatica moderato-severa durante terapia anti-HER2 si raccomanda il trattamento dello SC ^{14,61,430,431} .	I	B
Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica moderato-severa ^c si raccomanda di sospendere temporaneamente la terapia anti-HER2 e di adottare un approccio multidisciplinare nel valutare l'opportunità di riprendere il trattamento dopo il miglioramento della funzione VS e la risoluzione della sintomatologia ^d .	I	C
Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica lieve ^c si raccomanda di istituire il trattamento dello SC e di adottare un approccio multidisciplinare nel valutare l'opportunità di continuare o interrompere la terapia anti-HER2 ^{d431,432} .	I	C
CTRCD asintomatica indotta dalla terapia anti-HER2		
Nei pazienti che sviluppano CTRCD asintomatica severa ^c si raccomanda di sospendere temporaneamente la terapia anti-HER2 e di iniziare il trattamento dello SC.	I	C
Nei pazienti con CTRCD asintomatica severa ^c si raccomanda di adottare un approccio multidisciplinare nel valutare l'opportunità di riprendere la terapia anti-HER2.	I	C
Nei pazienti che sviluppano CTRCD asintomatica moderata ^c (FEVS 40-49%) deve essere presa in considerazione l'opportunità di continuare la terapia anti-HER2 sotto ripetuto monitoraggio cardiaco ^{33,189,428,433} .	IIa	B
Nei pazienti che sviluppano CTRCD asintomatica lieve ^c (FEVS $\geq 50\%$) si raccomanda di continuare la terapia anti-HER2 sotto ripetuto monitoraggio cardiaco ⁴²⁸ .	I	C
Nei pazienti che sviluppano CTRCD asintomatica moderata ^c (FEVS 40-49%) in corso di terapia anti-HER2 ^e si raccomanda il trattamento con ACE-I/ARB e beta-bloccanti ¹⁸⁹ .	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti asintomatici in terapia anti-HER2 che presentano una FEVS $\geq 50\%$ e una riduzione significativa del GLS ^c deve essere preso in considerazione il trattamento con ACE-I/ARB e/o beta-bloccanti senza sospendere la terapia anti-HER2 ^{e22,428} .	Ila	B
Nei pazienti asintomatici in terapia anti-HER2 che presentano una FEVS $\geq 50\%$ e un'elevazione della troponina o dei PN di nuovo riscontro deve essere preso in considerazione il trattamento con ACE-I/ARB e/o beta-bloccanti senza sospendere la terapia anti-HER2 ^{e22,211,428} .	Ila	B

ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; CTRCD, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GLS, strain longitudinale globale; HER2, recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano; PN, peptidi natriuretici; SC, scompenso cardiaco; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cVedi Tabella 3.

^dDopo aver sospeso la terapia anti-HER2, nei pazienti nei quali si riscontri il recupero della FEVS $\geq 40\%$ e la risoluzione della sintomatologia deve essere considerata l'opportunità di riprendere la terapia unitamente al trattamento dello SC, con valutazione ecocardiografica e dei biomarker cardiaci da eseguire ogni 2 cicli per i primi 4 cicli di trattamento dopo la ripresa della terapia, riducendo la frequenza successivamente.

^eEvitare stati ipotensivi.

In caso di CTRCD severa sintomatica o asintomatica (FEVS $< 40\%$) si raccomanda di istituire tempestivamente il trattamento secondo quanto indicato nelle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello SC acuto e cronico¹⁴ allo scopo di prevenire un aggravamento dello SC⁴²⁵, in particolare quando la terapia mirata antitumorale non viene interrotta⁴²⁷. Nei pazienti che sviluppano CTRCD si raccomanda la discussione in TMD per guidare le decisioni cliniche. Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica moderato-severa o CTRCD asintomatica severa (FEVS $< 40\%$) durante la terapia mirata anti-HER2 si raccomanda di sospendere temporaneamente il trattamento, mentre in quelli con CTRCD sintomatica lieve si raccomanda di adottare un approccio in TMD per valutare l'opportunità di continuare o interrompere il trattamento. Nei pazienti con CTRCD moderata asintomatica (FEVS 40-49%) deve essere mantenuta la terapia anti-HER2 e si raccomanda di instaurare una terapia cardioprotettiva (ACE-I/ARB e beta-bloccanti) monitorando frequentemente la funzione cardiaca^{22,33,189}. Nei pazienti con CTRCD lieve asintomatica (FEVS $\geq 50\%$ accompagnata da un nuovo calo significativo del GLS e/o da un aumento dei biomarker cardiaci) si raccomanda di continuare la terapia anti-HER2 prendendo in considerazione l'avvio della terapia cardioprotettiva (ACE-I/ARB e/o beta-bloccanti)^{22,211,428,429}.

In tutti i pazienti con CTRCD nei quali non viene interrotta la terapia antitumorale mirata anti-HER2 e in quelli nei quali la terapia viene ripresa dopo la risoluzione dei segni e sintomi di SC e il recupero della FEVS $\geq 40\%$ (meglio se dopo recupero della FEVS a valori $\geq 50\%$) si raccomanda di eseguire frequentemente la sorveglianza cardiaca mediante test di imaging cardiaco e misurazione dei livelli sierici dei biomarker cardiaci (Figura 26)^{22,33,189}. Dopo la ripresa della terapia an-

ti-HER2 si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico e la misurazione dei biomarker cardiaci ogni due cicli per i primi quattro cicli di trattamento, riducendo successivamente la frequenza se la funzione cardiaca ed i livelli dei biomarker rimangono stabili.

6.1.3. Miocardite associata alla terapia con inibitori del checkpoint immunitario e insufficienza cardiaca non infiammatoria

La miocardite è una grave complicanza della terapia con ICI associata ad un'elevata mortalità, che si sviluppa più frequentemente nelle prime 12 settimane di trattamento, anche se possono verificarsi casi più tardivi (a 20 settimane)³⁸⁶. Altre manifestazioni di tossicità CV correlata alla terapia con ICI comprendono dislipidemie, SCA, vasculite, blocco AV, aritmie sopraventricolari e ventricolari, morte improvvisa, TTS, DVS non infiammatoria, pericardite, versamento pericardico e ictus ischemico, con un rischio più elevato in caso di miocardite (odds ratio 4.42) e dislipidemie (odds ratio 3.68) (Figura 27)^{323,325}.

La diagnosi di miocardite da ICI si basa inizialmente sull'insorgenza dei sintomi, su una nuova elevazione della troponina (associata sia a sintomi CV sia ad eventi avversi immuno-relati non CV) e sul riscontro di nuove alterazioni ECG (disturbi della conduzione AV o intraventricolare, bradicardia, tachiaritmie) (vedi Sezione 3; Tabella 3)^{17,434,435}. Qualsiasi reperto alterato deve indurre ad eseguire un esame di imaging CV d'urgenza per poter anche escludere altre cause di danno miocardico (es. SCA, miocardite infettiva acuta). Nei pazienti emodinamicamente instabili (compresi quelli con VA o blocco AV completo) deve essere immediatamente iniziato il trattamento con metilprednisolone ad alte dosi in attesa di ulteriori test di conferma⁴³⁶. In tutti i pazienti con sospetta miocardite da ICI si raccomanda l'esecuzione dell'ETT e della RMC. Allo stato attuale, non essendo state descritte caratteristiche specifiche per la diagnosi alla RMC di miocardite da ICI, si raccomanda di fare riferimento ai criteri di Lake Louise modificati (Tabella 3)¹⁸. Qualora la RMC non sia disponibile o sia controindicata, può essere presa in considerazione la tomografia ad emissione di positroni (PET) con fluorodesossiglucosio^{437,438} sebbene abbia una bassa sensibilità e richieda un rigoroso digiuno privo di carboidrati 18h prima dell'esame⁴³⁹. La biopsia endomiocardica deve essere presa in considerazione in caso di sospetta diagnosi non confermata ai test non invasivi (es. quando i risultati dell'imaging cardiaco sono in contrasto con l'analisi dei biomarker o in pazienti clinicamente instabili)⁴⁴⁰. Allo scopo di orientare il percorso gestionale, tutti i casi di miocardite correlata alla terapia con ICI devono essere classificati in base alla gravità della miocardite (fulminante o non fulminante, compresi i pazienti sintomatici ma emodinamicamente ed elettricamente stabili ed i casi incidentali diagnosticati contestualmente ad altri eventi avversi immuno-relati) (Figura 28)³³¹.

In tutti i pazienti con sospetta miocardite associata alla terapia con ICI (cioè in tutti i pazienti che abbiano ricevuto ICI nelle ultime 12 settimane nei quali si riscontrino nuovi sintomi cardiaci, nuove aritmie cardiache, nuovo blocco AV o nuova elevazione della troponina) si raccomanda di sospendere il trattamento durante l'esecuzione delle indagini. In seguito alla risoluzione delle anomalie, si raccomanda di valutare in TMD il rischio vs beneficio dell'interruzione permanente o della ripresa del trattamento con ICI nei pazienti con miocardite sospetta ma non confermata.

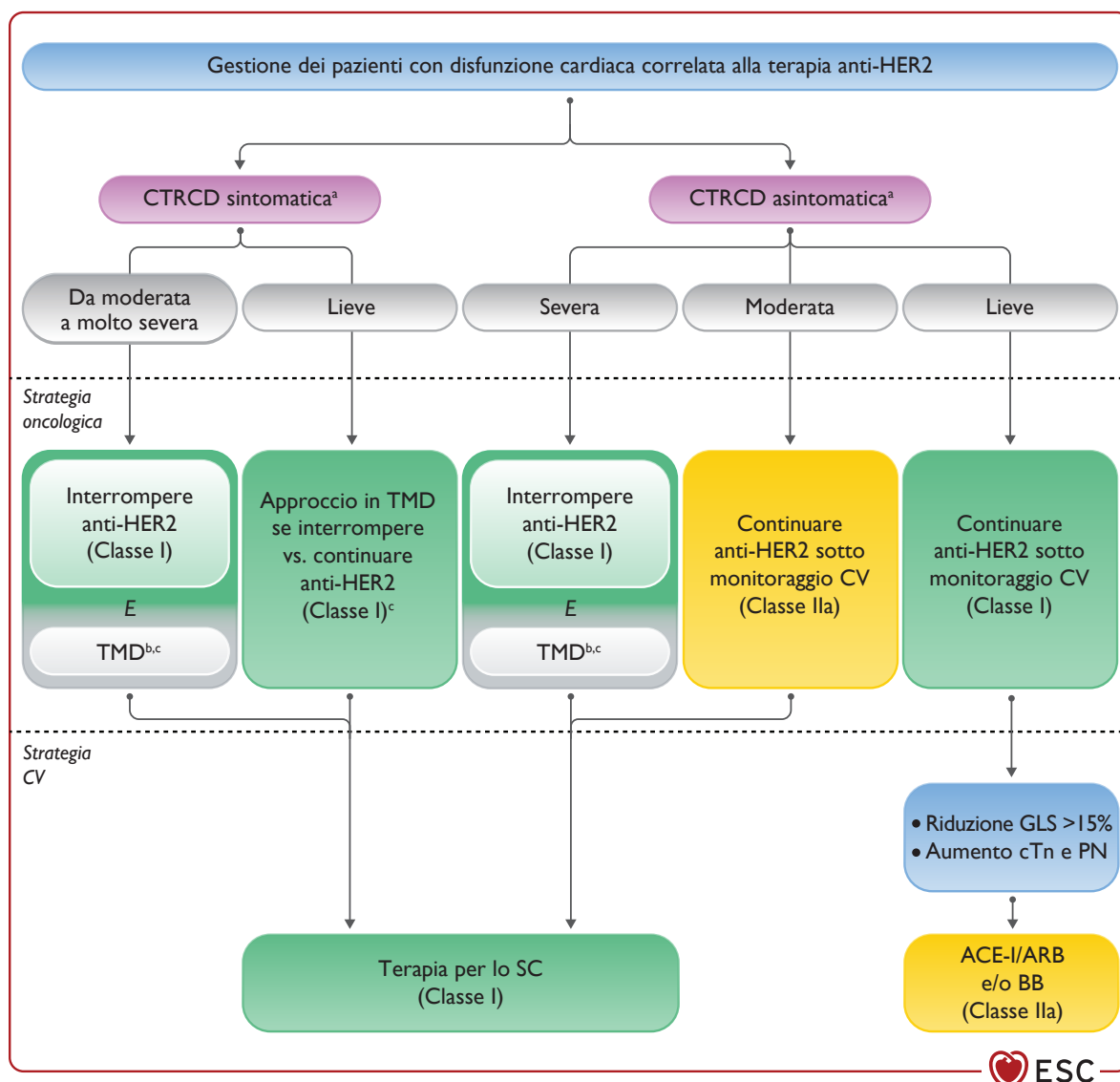


Figura 26. Gestione della disfunzione cardiaca correlata alla terapia mirata anti-HER2.

ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; BB, beta-bloccanti; cTn, troponina cardiaca; CTRCD, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GLS, strain longitudinale globale; HER2, recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano; PN, peptidi natriuretici; SC, scompenso cardiaco; TMD, team multidisciplinare.

^aVedi Tabella 3 (Sezione 3) (CTRCD sintomatica: sindrome di SC sintomatico accertato; CTRCD asintomatica severa: FEVS <40%; CTRCD asintomatica moderata: FEVS 40-49%; CTRCD asintomatica lieve: FEVS >50%).

^bDopo aver sospeso la terapia anti-HER2, nei pazienti nei quali non si riscontri la risoluzione dei segni e sintomi di SC e/o la FEVS è ancora <40% può essere valutata l'opportunità di riprendere la terapia anti-HER2 qualora non vi sia alcuna opzione alternativa di trattamento. Nei pazienti con tumore avanzato ben responsivo alla sola terapia con trastuzumab, il rapporto rischio/beneficio può legittimare la prosecuzione della terapia qualora le opzioni alternative siano limitate²².

^cDopo aver sospeso la terapia anti-HER2, nei pazienti nei quali si riscontri il recupero della FEVS ≥40% e la risoluzione della sintomatologia deve essere considerata l'opportunità di riprendere la terapia anti-HER2 unitamente al trattamento dello SC, con valutazione ecocardiografica e dei biomarker cardiaci da eseguire ogni 2 cicli per i primi 4 cicli di trattamento dopo la ripresa della terapia, riducendo la frequenza successivamente²².

Nei pazienti oncologici con miocardite fulminante o non fulminante associata alla terapia con ICI si raccomanda di interrompere il trattamento con ICI con successivo ricovero in struttura ospedaliera di secondo o terzo livello per l'esecuzione del monitoraggio ECG continuo. Le complicanze CV devono essere trattate attenendosi alle indicazioni riportate nelle relative linee guida ESC (per SC¹⁴, tachiaritmie^{441,442}, blocco AV⁴⁴³ o versamento pericardico⁴⁴⁴).

Nei pazienti con diagnosi probabile di miocardite fulminante o non fulminante associata alla terapia con ICI deve essere iniziato quanto prima il trattamento con metilprednisolone 500-1000 mg/die in bolo e.v. per i primi 3-5 giorni allo scopo di ridurre il rischio di MACE e di mortalità^{386,436}. In caso di miglioramento clinico (riduzione >50% della cTn rispetto ai livelli di picco dopo 24-72 h e risoluzione della DVS, del blocco AV o delle aritmie), si raccomanda il passaggio a prednisolone

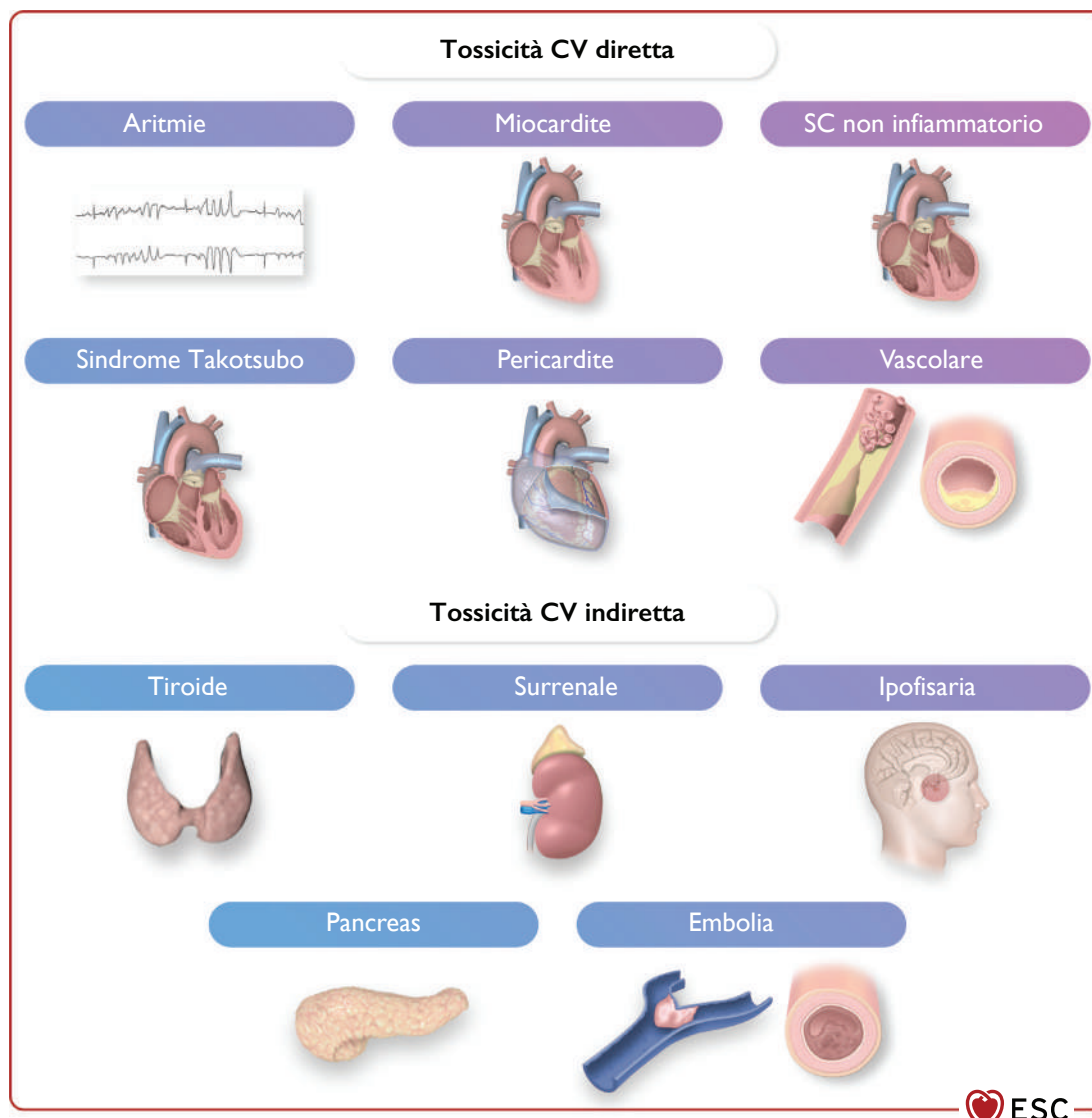


Figura 27. Tossicità cardiovascolare direttamente o indirettamente correlata alla terapia con inibitori del checkpoint immunitario. CV, cardiovascolare; SC, scompenso cardiaco.

orale alla dose iniziale di 1 mg/kg fino a 80 mg/die. Anche se non è stato ancora ben definito il protocollo di svezamento più appropriato, deve essere presa in considerazione una riduzione della somministrazione orale di prednisolone (generalmente di 10 mg a settimana) da effettuarsi sotto sorveglianza clinica con valutazione dell'ECG e della cTn (Figura 28). Una nuova valutazione della funzione VS e della cTn deve essere presa in considerazione quando la dose di prednisolone viene ridotta a 20 mg/die, continuando a scalare progressivamente il dosaggio da 5 mg/settimana a 5 mg/die fino ad una riduzione finale a step settimanali di 1 mg.

Se non si osserva una riduzione significativa della troponina (>50% rispetto ai valori di picco) e/o in caso di persistenza di blocco AV, aritmie ventricolari o DVS dopo 3 giorni di terapia con metilprednisolone e.v. in associazione ad altri trattamenti cardiaci, la diagnosi di miocardite da ICI refrattaria agli steroidi si intende confermata e devono essere presi in considerazione gli immunosoppressori di seconda linea^{22,445,446}. Non esistono

sufficienti dati per suggerire uno specifico regime immunosoppressivo di seconda linea e si raccomanda quindi la discussione in TMD. Diversi agenti sono attualmente in fase di studio con risultati promettenti derivanti da alcune casistiche sull'impiego di micofenolato mofetile e.v., globulina anti-timocita (anticorpo anti-CD3), immunoglobulina e.v., plasmateresi, tocilizumab, abatacept (agonista CTLA-4), alemtuzumab (anticorpo anti-CD52) e tofacitinib. Si consiglia di utilizzare l'infliximab con cautela in caso di miocardite refrattaria agli steroidi e di SC^{447,448}. Nei pazienti con miocardite fulminante correlata alla terapia con ICI, complicata da instabilità emodinamica e/o elettrica, si raccomanda il ricovero in terapia intensiva, gestendo lo shock cardiogeno secondo quanto indicato nelle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello SC acuto e cronico¹⁴. Nei pazienti oncologici clinicamente instabili con sospetta miocardite da ICI alla presentazione, in attesa che la diagnosi venga confermata, deve essere presa in considerazione la somministrazione e.v. di una singola dose di metilprednisolone.

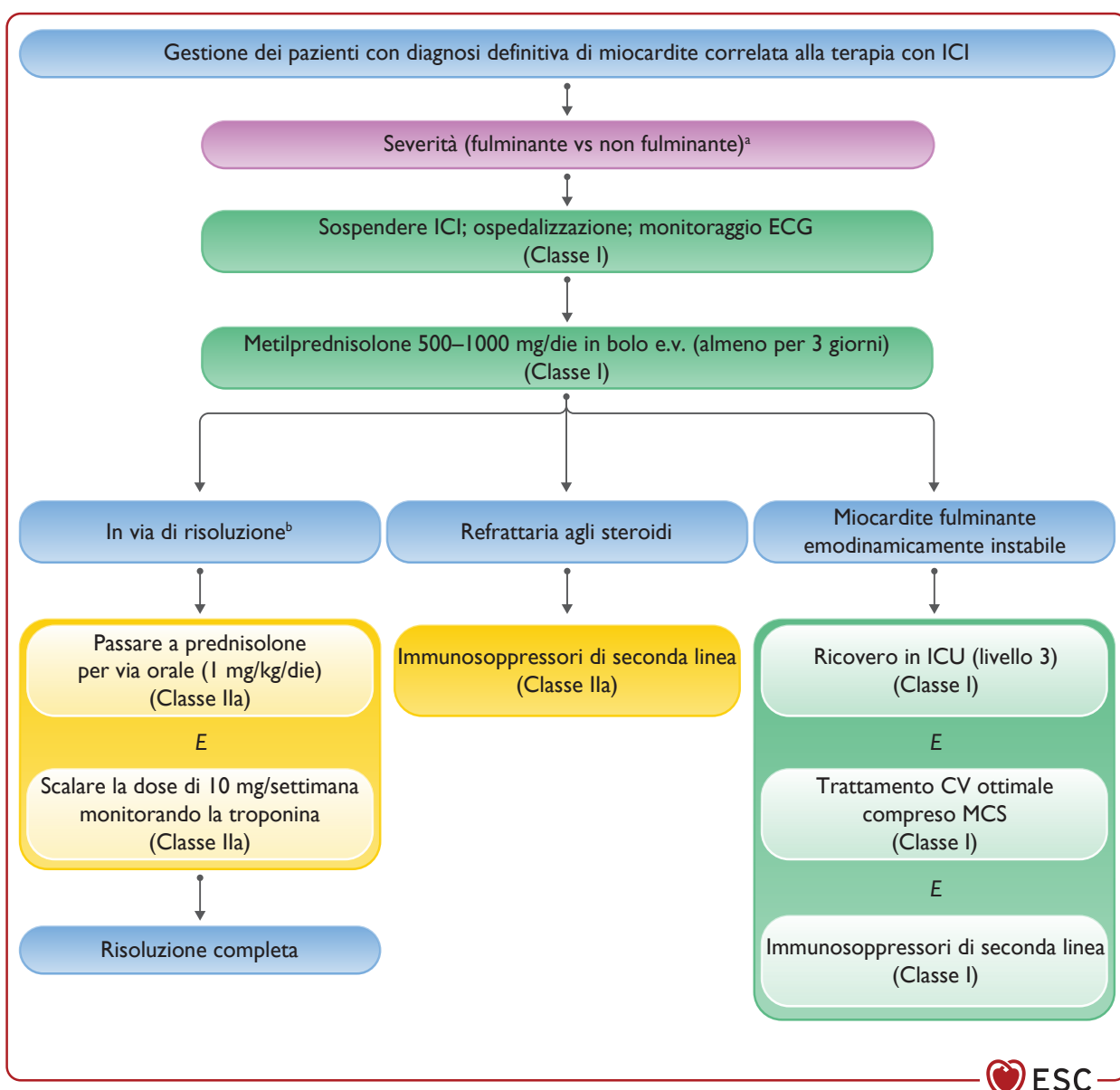


Figura 28. Diagnosi e gestione della miocardite correlata alla terapia con inibitori del checkpoint immunitario.

CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; e.v., per via endovenosa; FEVS, frazione di eiezione; ICI, inibitori del checkpoint immunitario; ICU, unità di terapia intensiva; LGE, captazione tardiva di gadolinio; MCS, supporto meccanico al circolo; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SC, scompenso cardiaco.

^a**Fulminante:** instabilità emodinamica, SC con necessità di ventilazione invasiva o non invasiva, blocco cardiaco di alto grado e/o aritmia ventricolare significativa. **Non fulminante:** comprende sia i pazienti sintomatici ma emodinamicamente ed elettricamente stabili sia i casi incidentali diagnosticati in concomitanza ad altri eventi avversi immuno-relati. Questi pazienti possono presentare una FEVS ridotta senza le caratteristiche di malattia severa.

^b**In via di risoluzione:** pazienti con sintomi clinici, segni, biomarker e parametri ecocardiografici in miglioramento ma non ancora nella norma durante riduzione del dosaggio degli immunosoppressori. **Risoluzione completa:** pazienti con risoluzione completa dei sintomi acuti, normalizzazione dei biomarker e recupero della FEVS dopo interruzione della terapia immunosoppressiva. Alla RMC potrebbero essere ancora presenti LGE o elevati valori di T1 dovuti alla fibrosi ma senza alcuna evidenza di edema acuto.

Successivamente alla risoluzione della miocardite da ICI e allo svezamento dalla terapia steroidea orale, si raccomanda di discutere in TMD l'opportunità di riprendere il trattamento con ICI, tenendo conto di diversi fattori quali la severità della miocardite da ICI (fulminante vs non fulminante vs asintomatica), le opzioni di trattamento oncologico alternativo, l'indicazione metastatica vs adiuvante/neoadiuvante e la riduzione da dop-

pio ICI a monoterapia con ICI quando la miocardite sia stata innescata dal trattamento di combinazione con doppio ICI⁴⁴⁹.

Nei pazienti trattati con ICI sono state osservate anche sindromi di SC non infiammatorie come TTS, SC non infiammatorio o DVS⁴⁵⁰ e SC post-IM^{451,452}. Lo SC non infiammatorio si sviluppa generalmente più tardivamente e il procedimento diagnostico deve basarsi sulla definizione del fenotipo di SC e

Tabella 26 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la diagnosi e la gestione della miocardite correlata alla terapia con inibitori del checkpoint immunitario

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Per la diagnosi di miocardite correlata alla terapia con ICI si raccomanda di determinare i livelli di cTn, eseguire un ECG e l'imaging CV (ecocardiografia e RMC) ^{320,434,435,453} .	I	B
Nei pazienti con sospetta miocardite correlata alla terapia con ICI si raccomanda di sospendere temporaneamente il trattamento con ICI fino alla conferma o esclusione della diagnosi.	I	C
In caso l'imaging cardiaco e la determinazione dei biomarker non siano dirimenti, per confermare la diagnosi di miocardite correlata alla terapia con ICI deve essere presa in considerazione la BEM ^c .	IIa	C
Nei pazienti con diagnosi confermata di miocardite correlata alla terapia con ICI si raccomanda di interrompere il trattamento con ICI.	I	C
In tutti i pazienti sintomatici con miocardite correlata alla terapia con ICI si raccomanda il monitoraggio ECG continuo per valutare l'insorgenza di nuovo blocco AV o di tachiaritmie durante la fase acuta.	I	C
Nei pazienti oncologici con diagnosi confermata di miocardite correlata alla terapia con ICI si raccomanda di instaurare precocemente il trattamento con corticosteroidi ad alte dosi ^{d22,436,454} .	I	C
Per il trattamento della miocardite correlata alla terapia con ICI si raccomanda di proseguire la somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi fino alla risoluzione dei sintomi, della disfunzione sistolica VS, dei disturbi di conduzione e della riduzione significativa dei livelli di cTn ^e .	I	C
In seguito al miglioramento clinico (risoluzione di: sintomi, disfunzione sistolica VS, disturbi di conduzione e riduzione significativa dei livelli di cTn ^e) deve essere preso in considerazione di passare dalla somministrazione e.v. a quella orale di prednisolone ^f .	IIa	C
Nei pazienti con miocardite correlata alla terapia con ICI refrattaria al trattamento con steroidi devono essere presi in considerazione gli immunosoppressori di seconda linea ^g .	IIa	C
Nei pazienti con miocardite fulminante correlata alla terapia con ICI si raccomanda il ricovero in ICU (livello 3), la somministrazione di metilprednisolone e.v. e un trattamento CV ottimale compreso il supporto meccanico (se indicato) ¹⁴ .	I	C
Nei pazienti oncologici instabili ^h con sospetta miocardite correlata alla terapia con ICI deve essere presa in considerazione la somministrazione e.v. di una singola dose di metilprednisolone ^d .	IIa	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In pazienti selezionati con pregressa miocardite correlata alla terapia con ICI priva di complicanze si raccomanda di valutare in team multidisciplinare l'opportunità di riprendere il trattamento con ICI.	I	C

AV, atrioventricolare; BEM, biopsia endomiocardica; cTn, troponina cardiaca; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; e.v., per via endovenosa; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICI, inibitori del checkpoint immunitario; ICU, unità di terapia intensiva; LGE, captazione tardiva di gadolinio; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SC, scompenso cardiaco; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cVedi Tabella 3 per la definizione di miocardite correlata alla terapia con ICI. La BEM deve essere presa in considerazione nei pazienti instabili o che presentano controindicazioni alla RMC.

^dPrecocemente: ≤ 24 h; corticosteroidi ad alte dosi (metilprednisolone 500-1000 mg/die).

^eRiduzione della cTn $>50\%$ rispetto ai valori di picco.

Risoluzione completa: pazienti con risoluzione completa dei sintomi acuti, normalizzazione dei biomarker o riduzione della cTn $>50\%$ rispetto ai valori di picco e recupero della FEVS dopo interruzione della terapia immunosoppressiva. Alla RMC potrebbero essere ancora presenti LGE o elevati valori di T1 dovuti alla fibrosi ma senza alcuna evidenza di edema acuto. **Risoluzione incompleta:** (1) peggioramento dei sintomi o innalzamento dei biomarker per la miocardite o l'impossibilità di scalare il dosaggio degli immunosoppressori senza che si verifichi un "flare" clinico o dei biomarker; (2) persistente disfunzione VS nonostante la risoluzione dei sintomi acuti con la terapia immunosoppressiva.

Refrattaria al trattamento con steroidi: miocardite non in via di risoluzione o in aggravamento (peggioramento clinico o elevazione persistente della troponina dopo aver escluso altre eziologie) nonostante terapia con metilprednisolone ad alte dosi (Tabella 3 e Tabella S1 del materiale supplementare).

^hPazienti con SC sintomatico, aritmie ventricolari, blocco cardiaco completo di nuova insorgenza.

sull'esclusione di miocardite, TTS e SCA¹⁴. Esistono anche alcune evidenze che dimostrano l'insorgenza di vasculite e CAD dopo trattamento con ICI³³⁵. Il trattamento dello SC deve attenersi a quanto raccomandato nelle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello SC acuto e cronico¹⁴, ma qualora sia stata esclusa la diagnosi di miocardite non vi è alcuna indicazione alla somministrazione di immunosoppressori. La decisione se interrompere o continuare la terapia con ICI dipende dalla severità della sindrome di SC e comunque deve essere discussa in TMD. Nei pazienti in trattamento con ICI ma senza miocardite (es. con tiroidite con tireotossicosi, pericardite o sindromi infiammatorie sistemiche severe associate alla terapia con ICI) sono stati riportati eventi aritmici come FA. Il trattamento con ICI può essere continuato dopo aver escluso la presenza di miocardite.

6.1.4. Terapie CAR-T e TIL e disfunzione cardiaca

Sebbene non esistano studi su larga scala focalizzati sulle molteplici complicanze CV nei soggetti adulti trattati con terapie CAR-T, studi di piccole dimensioni e alcuni casi clinici hanno dimostrato che queste rappresentano circa il 20% degli eventi avversi³⁷⁸. Le complicanze CV comportano un aumento della mortalità e sono dovute a CRS e sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie; fra i pazienti trattati con terapie CAR-T, quelle più frequenti sono costituite da aritmie (77.6%), come il prolungamento

dell'intervallo QTc, aritmie ventricolari e FA, seguite da SC (14.3%) e IM o TEV (0.5%)⁴⁵⁵. In caso di sospetta complicanza CV, si raccomanda di eseguire un ECG a 12 derivazioni a riposo, il monitoraggio ECG continuo, l'ETT e la determinazione della cTn e dei PN. Nei casi gravi si raccomanda il ricovero in terapia intensiva (di terzo livello) in considerazione del rischio di aritmie cardiache maligne, collasso circolatorio e insufficienza multiorgano. In linea generale, il grado di elevazione delle citochine è correlato alla severità della CRS. La proteina C-reattiva non è specifica per la CRS ed eventuali alterazioni dei livelli di proteina C-reattiva possono osservarsi anche dopo oltre 12 h rispetto alle variazioni dei parametri clinici. Un netto aumento dei livelli di interleuchina-6 sono suggestivi di diagnosi di CRS. Per la gestione di ciascuna complicanza CV ci si deve attenere alle linee guida ESC, prevedendo interventi aggiuntivi per il trattamento della CRS (es. l'utilizzo di anticorpi anti-recettore dell'interleuchina-6, tocilizumab e desametasone)³⁸¹.

La terapia TIL comporta frequentemente l'occorrenza di complicanze CV, ma senza impattare in maniera significativa sulla sopravvivenza. Gli eventi CV maggiormente riportati sono rappresentati da ipotensione con eventuale ricorso ad infusione e.v. di liquidi e vasopressori, la FA e, in misura minore, un aumento della cTn indicativo di danno miocardico³⁸⁰. Sono necessari ulteriori studi per definire i meccanismi e le potenziali strategie preventive che possano essere d'aiuto nella gestione di tali eventi CV.

6.1.5. Scompenso cardiaco durante trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Le complicanze CV che si sviluppano durante HSCT, come SC congestizio⁴⁵⁶, eventi arteriosi, tamponamento e disturbi del ritmo (FA, flutter atriale e tachicardia sopraventricolare)⁴⁵⁷, seppur rare sono clinicamente rilevanti e devono essere trattate secondo quanto indicato nelle relative linee guida ESC (per SC¹⁴, tachiaritmie^{273,441}, versamento pericardico⁴⁴⁴ e SCA⁴⁵⁸). Esistono solamente pochi studi che abbiano valutato le opzioni di trattamento durante HSCT per prevenire l'insorgenza di tossicità CV sia acuta che tardiva¹⁴⁵. Gli ACE-I ed i beta-blocanti potrebbero rivelarsi efficaci, ma sono necessarie ulteriori conferme. I programmi di attività fisica ed educazionali ambulatoriali e domiciliari istituiti dopo l'HSCT migliorano la capacità di esercizio e la qualità di vita⁴⁵⁹; attualmente è in corso di valutazione il ruolo di interventi pre-abilitazione all'esercizio fisico prima dell'HSCT^{460,461}.

6.1.6. Sindrome Takotsubo e cancro

Nei pazienti con TTS si registra un'elevata prevalenza di tumori maligni e la TTS rappresenta un fattore di rischio per outcome sfavorevole. La malignità stessa, alcune terapie antitumorali (5-FU, ICI, VEGFi) e lo stress associato alla diagnosi, alle indagini diagnostiche e al trattamento sono tutti fattori scatenanti riconosciuti o fattori che predispongono all'insorgenza di TTS⁴⁶²⁻⁴⁶⁶. Si raccomanda di porre diagnosi sulla base dei criteri generali per la TTS^{467,468}. I pazienti oncologici con sospetta TTS devono essere sottoposti a valutazione clinica, ECG, ETT, dosaggio dei biomarker cardiaci (cTn e PN) e RMC (Figura 29)^{468,469} e nella maggior parte dei casi deve essere eseguita l'angiografia coronarica invasiva per escludere la presenza di IM acuto. Nei pazienti con tumore maligno in stadio avanzato o trombocitopenia significativa nei quali l'angiografia coronarica invasiva è controindicata, si raccomanda di eseguire la CCTA. Le indagini

di imaging cardiaco devono essere effettuate non appena si sospetti la diagnosi in quanto la DVS può essere transitoria e, nel momento in cui si riscontri DVS significativa, si raccomanda di eseguire ripetute valutazioni all'imaging per confermare il recupero della funzione ventricolare.

Nei pazienti con TTS si raccomanda di sospendere il farmaco antitumorale causativo, così come devono essere evitati i farmaci che inducono un prolungamento del QT⁴⁶⁷. Nei casi di TTS indotta dalla terapia con ICI, resta ancora da definire il ruolo della terapia immunosoppressiva, mentre in caso di riscontro alla RMC di infiammazione miocardica con un pattern di presentazione riconducibile a TTS, si raccomanda la somministrazione e.v. di metilprednisolone in considerazione della sovrapposizione tra TTS da ICI e miocardite da ICI. Esistono poche informazioni sulla possibilità o meno di riprendere la terapia con ICI dopo TTS e dopo il recupero della funzione VS.

Dopo la risoluzione della fase acuta della TTS si raccomanda di discutere in TMD l'opportunità dal punto di vista oncologico di riprendere il trattamento con il farmaco antitumorale causativo, nel qual caso si raccomanda il monitoraggio periodico dei biomarker cardiaci (es. cTn e PN misurati prima di ogni ciclo di trattamento con ICI ed ETT in caso di nuovo incremento dei livelli dei biomarker cardiaci) (Figura 29).

Tabella 27 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la diagnosi e la gestione della sindrome Takotsubo nei pazienti oncologici

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Per escludere la presenza di SCA si raccomanda di eseguire l'angiografia coronarica (invasiva o CCTA).	I	C
Per escludere la presenza di miocardite e IM si raccomanda di eseguire la RMC ⁴⁵⁸ .	I	B
Nella fase acuta della TTS non è raccomandato l'utilizzo di farmaci che inducono un prolungamento dell'intervallo QT ^c .	III	C

CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; IM, infarto miocardico; QTc, intervallo QT corretto; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SCA, sindrome coronarica acuta; TTS, sindrome Takotsubo; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cFino alla risoluzione completa e alla normalizzazione della funzione VS e del QTc.

6.2. Malattia coronarica

6.2.1. Sindromi coronariche acute

I pazienti con cancro sono ad aumentato rischio di CAD sia perché le due patologie condividono i FRCV³⁴ sia perché la tossicità CV della terapia antitumorale¹² è gravata dallo stato pro-infiammatorio e pro-trombotico indotto dal cancro (Tabella 7)^{467,468,470-473}.

Le attuali conoscenze sulle SCA nei pazienti oncologici derivano da studi osservazionali e da registri nei quali è stato dimostrato che, soprattutto quando diagnosticate nei primi 12 mesi, si associano ad un aumentato rischio di eventi CV maggiori, sanguinamento e mortalità cardiaca e non cardiaca⁴⁷⁴⁻⁴⁸⁰. La percentuale di pazienti oncologici che vanno incontro ad una SCA è andata aumentando, raggiungendo circa il 3% nelle casistiche di ampie dimensioni⁴⁷⁵.

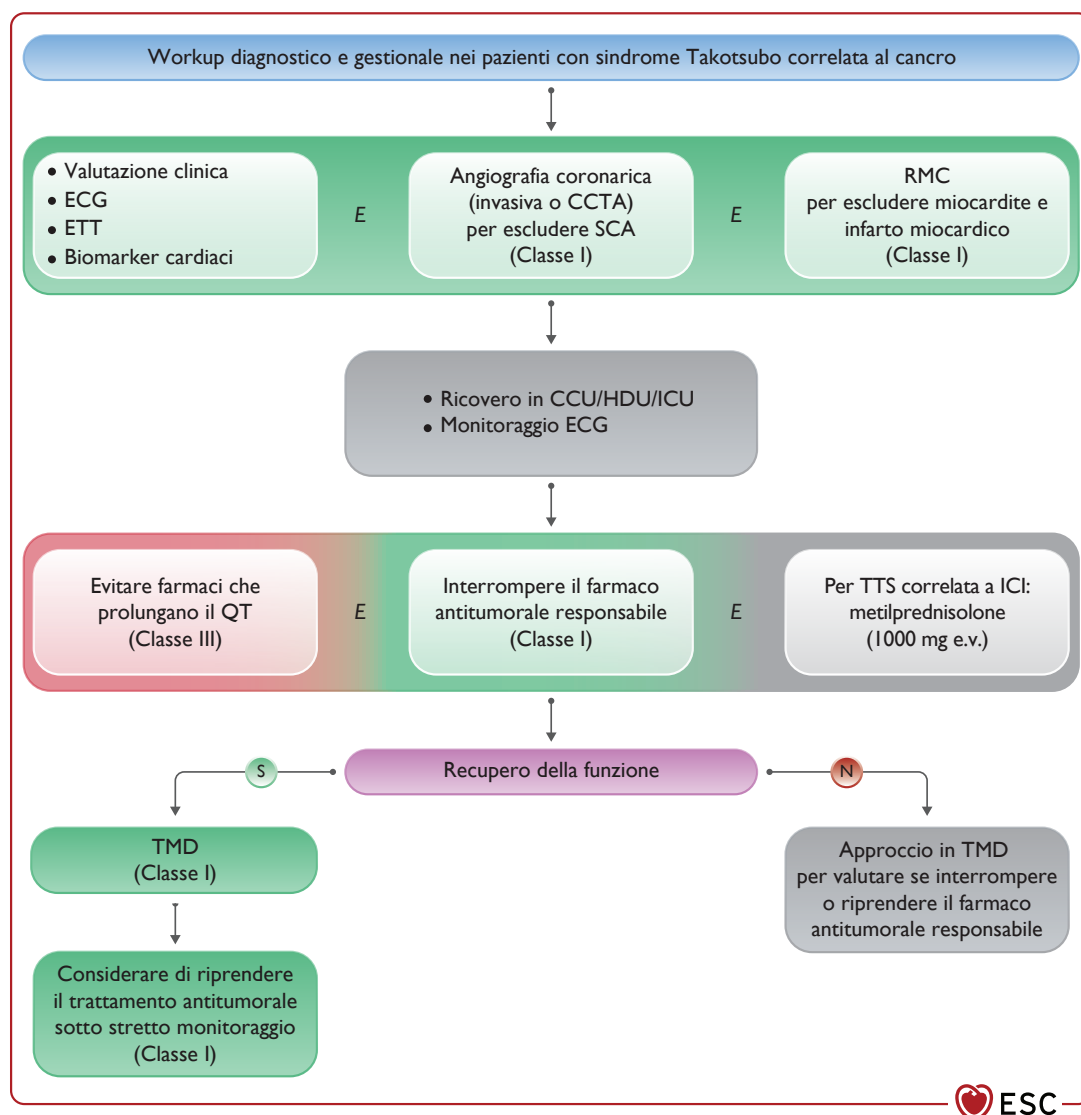


Figura 29. Workup diagnostico e gestionale della sindrome Takotsubo correlata al cancro.

CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; CCU, unità di cura coronarica; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; e.v., per via endovenosa; HDU, unità ad alta dipendenza; ICI, inibitori del checkpoint immunitario; ICU, unità di terapia intensiva; N, no; RMC, risonanza magnetica cardiaca; S, sì; SCA, sindrome coronarica acuta; TMD, team multidisciplinare.

Tabella 7. Trattamenti antitumorali che favoriscono l'insorgenza di sindromi coronariche acute.

Aterosclerosi accelerata e rottura di placca	ADT (agonisti del GnRH), ICI, nilotinib, ponatinib, radioterapia, VEGFi
Vasospasmo	Bleomicina, fluoropirimidine, taxani, VEGFi, alcaloidi della vinca
Trombosi coronarica	Agenti alchilanti (cisplatino, ciclofosfamide), erlotinib, ICI, immunomodulatori (lenalidomide, talidomide), anticorpi monoclonali (VEGFi, anti-CD20), nilotinib, chemioterapia a base di platino, PI, ponatinib, VEGFi

ADT, terapia di deprivazione androgenica; GnRH, ormone di rilascio delle gonadotropine; ICI, inibitori del checkpoint immunitario; PI, inibitori del proteasoma; VEGFi, inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare.

La diagnosi di SCA si basa sugli stessi criteri definiti per i pazienti non oncologici, vale a dire sui sintomi, sull'esecuzione tempestiva di un ECG a 12 derivazioni e su misurazioni seriate della hs-cTn in caso di sospetta SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE)⁴⁵⁸. La presentazione clinica può essere atipica⁴⁸¹ o può essere mascherata da effetti collaterali correlati al cancro o alla terapia antitumorale; pertanto, nei pazienti ad alto rischio CV o trattati con terapie cardiotossiche vascolari occorre un elevato sospetto diagnostico (Tabella 7). Nei pazienti con sintomi atipici l'ecocardiografia offre una migliore precisione diagnostica e consente di valutare altre cause cardiache di dolore toracico.

La gestione della SCA nei pazienti con cancro può essere resa problematica dalla presenza di fragilità, aumentato rischio di sanguinamento, trombocitopenia, elevato rischio trombotico e possibile necessità di intervento chirurgico⁴⁸². Il trattamento antitumorale deve essere temporaneamente sospeso e per la

pianificazione di una gestione personalizzata basata sulle linee guida è indicato un approccio multidisciplinare d'urgenza⁵, che tenga conto dello stato del cancro, della prognosi e delle preferenze del paziente relativamente agli interventi invasivi. Analogamente ai pazienti non neoplastici, in assenza di controindicazioni è indicato il ricovero in unità di monitoraggio con avvio di appropriato trattamento anti-ischemico e antitrombotico.

In un'ampia analisi retrospettiva con analisi "propensity matched", la procedura coronarica percutanea (PCI), per quanto poco utilizzata, è risultata fortemente associata ad un minor rischio aggiustato di MACE e di mortalità per tutte le cause nei pazienti con cancro (linfoma di Hodgkin e non Hodgkin, BC e tumore al polmone, al colon e alla prostata)⁴⁸³. Pertanto, nei pazienti oncologici con SCA, se la prognosi del cancro è ≥ 6 mesi o se insorgono complicanze acute correlate alla SCA (shock cardiogeno, edema polmonare, tachiaritmie ventricolari), si raccomanda di eseguire immediatamente l'angiografia coronarica e la PCI, dove la PCI offre uno strumento di palliazione dei sintomi⁴⁸³. In caso sia indicato l'impianto di stent, sono da preferire gli stent medicati di terza generazione in considerazione del minor rischio di trombosi dello stent. L'angioplastica con palloncino, essendo associata ad un outcome più sfavorevole⁴⁷⁴, deve essere utilizzata solo in caso di trombocitopenia severa o di chirurgia d'urgenza. Il consenso degli esperti porta a consigliare la misurazione della riserva frazionale di flusso o dell'"instantaneous free wave ratio"⁴⁸⁴ per evitare interventi non necessari, mentre l'ecografia intravascolare e la tomografia a coerenza ottica possono essere utilizzate per garantire un'apposizione e un'espansione ottimali dello stent, al fine di prevenire lo sviluppo di complicanze trombotiche⁴⁸⁵.

Dati retrospettivi hanno dimostrato che, sebbene nei pazienti oncologici con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST venga adottata meno frequentemente una gestione invasiva, questa si associa ad un outcome migliore^{475,480,483}. Nei pazienti con cancro avanzato e SCA-NSTE, la PCI non ha dimostrato un beneficio sulla mortalità rispetto alla terapia medica ottimale⁴⁷⁹. Pertanto, un approccio non invasivo può essere tentato nei pazienti con SCA-NSTE a basso rischio (senza segni o sintomi di ischemia o instabilità emodinamica) che presentano una prognosi sfavorevole del tumore (< 6 mesi).

In ragione del rischio di sanguinamento potenzialmente più elevato (soprattutto nei pazienti con carcinoma gastrointestinale attivo)⁴⁷⁷, la strategia antitrombotica preferenziale dopo impianto di stent medicato consiste nella DAPT con aspirina e clopidogrel, al posto dei nuovi inibitori del recettore P2Y₁₂, di durata il più breve possibile (1-3 mesi)⁴⁵⁸. Nei pazienti che necessitano di terapia anticoagulante e antiaggregante, la strategia di default consiste in un NOAC e un singolo antiaggregante orale (preferibilmente clopidogrel) dopo un breve periodo di triplice terapia antitrombotica (fino a 1 settimana durante l'ospedalizzazione)⁴⁵⁸. L'intervento di bypass aortocoronarico (BPAC) può essere preso in considerazione nei pazienti con CAD diffusa che non sono candidabili a PCI, dopo discussione in TMD e quando la prognosi del tumore è > 12 mesi.

La trombocitopenia (conta piastrinica $< 100\,000/\mu\text{l}$) è presente in circa il 10% dei pazienti con cancro e può complicare la gestione della SCA. Sulla base di casistiche di piccole dimensioni, in questi pazienti l'angiografia coronarica può essere eseguita in sicurezza adottando opportune misure atte a prevenire l'occorrenza di sanguinamenti, come la trasfusione di piastrine prima del cateterismo (in caso di conta piastrinica $< 20\,000/\mu\text{l}$), l'uso dell'accesso radiale, un'emo-

stasi meticolosa e l'utilizzo di eparina a basso dosaggio ($30\text{--}50\text{ U/kg}$)⁴⁸⁶. La terapia antiaggregante non deve essere sospesa a meno che la conta piastrinica non sia $< 10\,000/\mu\text{l}$ nel caso di trattamento con aspirina o $< 30\,000/\mu\text{l}$ nel caso di trattamento con clopidogrel. Per la PCI e l'intervento di BPAC, gli esperti consigliano una conta piastrinica minima rispettivamente di $30\,000/\mu\text{l}$ e $50\,000/\mu\text{l}$ ⁴⁸⁴.

Tabella 28 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione delle sindromi coronariche acute nei pazienti in terapia antitumorale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti oncologici con STEMI o SCA-NSTE ad alto rischio che hanno un'aspettativa di vita ≥ 6 mesi si raccomanda di adottare una strategia invasiva ^{475,479,483} .	I	B
Nei pazienti oncologici con una prognosi sfavorevole ^c (aspettativa di vita < 6 mesi) e/o ad elevato rischio emorragico che presentano STEMI o SCA-NSTE deve essere presa in considerazione una strategia conservativa non invasiva ⁴⁷⁹ .	IIa	C
Nei pazienti nei quali si sospetti che la terapia antitumorale sia una concausa si raccomanda di sospendere temporaneamente il trattamento oncologico ^{d10,490} .	I	C
Nei pazienti oncologici ad alto rischio emorragico sottoposti a PCI per SCA ^e deve essere presa in considerazione una DAPT di breve durata.	IIa	C
Nei pazienti oncologici con trombocitopenia e SCA non è raccomandato il trattamento con aspirina se presentano una conta piastrinica $< 10\,000/\mu\text{l}$.	III	C
Nei pazienti oncologici con trombocitopenia e SCA non è raccomandato il trattamento con clopidogrel se presentano una conta piastrinica $< 30\,000/\mu\text{l}$, né con prasugrel o ticagrelor se presentano una conta piastrinica $< 50\,000/\mu\text{l}$.	III	C
Nei pazienti oncologici a basso rischio emorragico ma ad alto rischio trombotico sottoposti a PCI per SCA può essere preso in considerazione il trattamento con ticagrelor o prasugrel.	IIb	C

CICr, clearance della creatinina; CV, cardiovascolare; DAPT, duplice terapia antiaggregante; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; ULN, limite superiore di normalità.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cA causa dello stadio avanzato del tumore e/o di comorbidità severe irreversibili non CV.

^dTerapie antitumorali associate ad un elevato rischio di SCA [molto frequente ($> 10\%$): capecitabina, paclitaxel, cisplatino, carfilzomib, bevacizumab, ramucirumab, aflibercept, axitinib, sorafenib, pazopanib, cabozantinib, lenvatinib, ponatinib, erlotinib].

^eElevato rischio di sanguinamento gastrointestinale o genitourinario, interazioni farmacologiche significative, disfunzione renale severa (CICr $< 30\text{ ml/min}$), malattia epatica significativa (alanina/aspartato aminotransferasi $> 2 \times \text{ULN}$) o trombocitopenia significativa (conta piastrinica $< 50\,000/\mu\text{l}$).

Nei pazienti con IM senza coronaropatia ostruttiva può essere presa in considerazione la RMC per rilevare altre cause di danno miocardico, in particolare miocardite e TTS.

In caso di ischemia acuta indotta dalla terapia antitumorale devono essere presi in considerazione trattamenti antineoplastici alternativi dopo discussione in TMD. In caso di vasospasmo coronarico secondario a terapia con fluoropirimidine e in assenza di trattamenti alternativi, anche se controverso può essere valutata l'opportunità di riprendere la terapia con ricovero in unità di monitoraggio dopo aver escluso la presenza di CAD severa (mediante TC o angiografia coronarica) e dopo aver iniziato la terapia profilattica con nitrati a lunga durata d'azione e calcio-antagonisti (CCB)⁴⁸⁷⁻⁴⁸⁹.

Dopo un evento di SCA si raccomanda di riesaminare la terapia farmacologica antitumorale, interrompendo la somministrazione di qualsiasi farmaco antitumorale associato a trombosì e IM (Tabella 7), che può essere ripreso unicamente dopo che il TMD abbia esplorato terapie antitumorali alternative, prevedendo un'adeguata educazione del paziente ed il suo consenso. Le terapie antitumorali non associate a IM possono essere riprese dopo che sia stata eseguita la rivascolarizzazione, se indicata, e il paziente sia stabile e non presenti complicanze durante l'assunzione della terapia medica per il trattamento della SCA.

6.2.2. Sindromi coronariche croniche

Alcuni trattamenti antitumorali comportano un aumentato rischio di angina stabile e sindromi coronariche croniche (CCS)⁴⁹¹. In alcuni casi, il 5-FU e la capecitabina possono precipitare l'angina da sforzo^{4,482,492}. L'ischemia indotta da agenti chemioterapici contenenti platino si verifica generalmente dopo uno dei primi tre cicli di trattamento e nei pazienti con CAD sottostante⁴⁹³. L'incidenza di ischemia cardiaca è dell'1-5% con agenti antimicrotubuli, del 2-3% con TKI-VEGF a piccole molecole e dello 0.6-1.5% con anticorpi monoclonali anti-VEGF⁴⁹². Nilotinib, ponatinib⁴⁹⁴ e ICI³³⁵ accelerano anche la progressione dell'aterosclerosi, contribuendo all'insorgenza di angina stabile.

I pazienti in terapia antitumorale che manifestano angina stabile di nuova insorgenza devono essere sottoposti ad un'accurata valutazione clinica con correzione intensiva dei FRCV e ricevere inizialmente un trattamento farmacologico per migliorare la sintomatologia⁴⁸⁴. Per la diagnosi e la gestione della CAD si deve fare riferimento alle linee guida ESC 2019 per la diagnosi e il trattamento delle SCC¹⁰⁰.

La gestione delle SCC nei pazienti con cancro è analoga a quella dei pazienti non oncologici e deve basarsi su quanto raccomandato nelle relative linee guida¹⁰⁰, ma la decisione relativa all'opportunità di procedere o meno a rivascolarizzazione coronarica deve presa in TMD con la partecipazione di un cardio-oncologo, un interventista ed un oncologo⁵. Nei pazienti oncologici la PCI è associata ad un rischio più elevato di sanguinamento, di riospedalizzazione a 90 giorni per IM acuto, di mortalità intraospedaliera e a lungo termine e di necessità di reintervento di rivascolarizzazione, con l'entità del rischio che varia in funzione del tipo e dello stadio del cancro^{495,496}. Il rischio di sanguinamento in eccesso deve essere mitigato mantenendo la DAPT per un periodo il più breve possibile^{497,498}. Il rischio è maggiore nei pazienti nei quali il tumore è stato diagnosticato negli ultimi 12 mesi⁴⁷⁷.

Tabella 29 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione delle sindromi coronariche croniche nei pazienti in terapia antitumorale

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti oncologici con SCC sottoposti a rivascolarizzazione si raccomanda una durata della DAPT personalizzata in base al rischio ischemico/trombotico ed emorragico, al tipo e allo stadio del tumore e alla terapia antitumorale in atto ^{100,498} .	I	C

DAPT, duplice terapia antiaggregante; SCC, sindrome coronarica cronica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6.3. Valvulopatie

Nei pazienti oncologici l'insorgenza o l'aggravamento di una VHD possono essere correlati a condizioni concomitanti, quali CTRCD, SCA, IP, endocardite, tumori cardiaci e trombosì di valvola protesica meccanica^{499,500}.

La preesistenza di VHD severa si associa a un aumentato rischio di CTRCD^{12,501-503} e può anche inficiare l'outcome della chirurgia oncologica. Nei pazienti portatori di protesi valvolare meccanica, durante il trattamento chemioterapico deve essere accuratamente soppesato il rischio trombotico vs emorragico. Nei pazienti con VHD severa diagnosticata alla valutazione basale è necessario adottare un approccio in TMD prima di istituire la terapia antitumorale allo scopo di definire la migliore opzione di trattamento. Nei pazienti oncologici gli interventi cardiocirurgici sono spesso problematici per la concomitanza di comorbidità, fragilità, fibrosi mediastinica dovuta a precedente RT, compromissione della guarigione delle ferite e la necessità di trattamenti antitumorali urgenti (chirurgia, chemioterapia, terapie antitumorali mirate che compromettono la guarigione delle ferite). L'impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI) può essere una valida opzione per i pazienti oncologici con stenosi aortica severa in quanto consente di ridurre i tempi di recupero e di iniziare più precocemente il trattamento antitumorale⁵⁰⁴⁻⁵⁰⁶.

Tabella 30 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione delle valvulopatie nei pazienti in terapia antitumorale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Per la gestione dei pazienti oncologici con preesistente VHD severa si raccomanda di attenersi alle linee guida ESC/EACTS 2021 sulla gestione delle VHD, tenendo in considerazione la prognosi del cancro e le preferenze del paziente ⁵⁰⁷ .	I	C
Per la gestione dei pazienti oncologici che sviluppano una nuova VHD durante terapia antitumorale si raccomanda di attenersi alle linee guida ESC/EACTS 2021 sulla gestione delle VHD ⁵⁰⁷ , tenendo in considerazione la prognosi del cancro e le comorbidità del paziente.	I	C

EACTS, European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ESC, Società Europea di Cardiologia; VHD, valvulopatia.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

I pazienti oncologici nei quali si sospetti una VHD di nuova insorgenza o in aggravamento sulla base del riscontro di dispnea o nuovo soffio cardiaco, febbre od emocolture positive, devono essere sottoposti a screening per endocardite e devono essere gestiti secondo quanto raccomandato dalle linee guida ESC/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2021 per la gestione delle VHD⁵⁰⁷, tenendo in considerazione la prognosi del cancro. In caso di indicazione a chirurgia valvolare o ad intervento valvolare percutaneo in pazienti in trattamento antitumorale, si raccomanda di discutere in TMD il tipo di trattamento valvolare e la gestione periprocedurale della terapia antitumorale.

6.4. Aritmie cardiache

6.4.1. Fibrillazione atriale

Nei pazienti oncologici la FA può verificarsi in diversi contesti: può essere un marker del tipo di cancro o di cancro occulto, oppure può svilupparsi in pazienti sottoposti a chirurgia, chemioterapia o RT^{508,509}. Qualsiasi tipo di tumore si associa ad un aumentato rischio di FA rispetto al gruppo di controllo, ma il rischio di FA dipende dal tipo e dallo stadio del cancro^{510,511}. L'insorgenza di FA durante trattamento antitumorale può essere dovuta alla specifica terapia o all'interazione con un substrato preesistente nei pazienti oncologici di età avanzata.

In corso di terapia antitumorale la FA può manifestarsi per effetto di molteplici fattori^{4,490,508,512-514}, con una frequenza compresa tra il 2% e il 16%, e può presentarsi sia come FA di prima diagnosi che come recidiva di FA parossistica. Il rischio di sviluppare FA è maggiore nei pazienti di età >65 anni e/o con MCV preesistente^{4,509,512,515}. L'incidenza di FA nel contesto della chirurgia oncologica è variabile, con tassi più elevati per la chirurgia polmonare, compresi tra il 6% e il 32%, ma riportati anche per la chirurgia non toracica (es. 4-5% dopo colectomia)⁵⁰⁹.

Molti farmaci antitumorali sono stati associati ad un aumentato rischio di FA sia in termini di FA incidente che ricorrente (Tabella S18 del materiale supplementare)²⁵¹. La FA può svilupparsi subito dopo l'inizio del trattamento⁵¹⁶ ma anche a distanza di settimane o mesi^{517,518}. La fisiopatologia della FA associata al cancro è complessa ed è stata oggetto di un'ampia disamina in un'altra pubblicazione (Figura 30)⁵⁰⁹.

Nei pazienti oncologici, l'insorgenza di FA si associa ad un rischio 2 volte superiore di tromboembolismo sistemico/ictus e ad un rischio 6 volte superiore di SC^{4,509,512}. Nei pazienti con FA, la coesistenza della patologia tumorale comporta un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause, di sanguinamento maggiore e di emorragia intracranica. L'associazione tra cancro e ictus ischemico varia in funzione del tipo di cancro e per alcuni tumori il rischio emorragico sembra essere più elevato del rischio tromboembolico⁵¹⁹. La gestione della FA nei pazienti oncologici deve attenersi alle linee guida ESC 2020 per la diagnosi e il trattamento della FA²⁷³ adottando l'approccio "ABC" (Atrial fibrillation Better Care) (A: terapia anticoagulante per la prevenzione di ictus/embolie sistemiche, B: migliore controllo dei sintomi con farmaci e interventi per il controllo della frequenza e/o del ritmo, e C: gestione delle comorbidità e dei FRCV, comprese le modifiche dello stile di vita)^{273,520}.

Per la gestione acuta della FA nei pazienti oncologici, in caso di instabilità emodinamica deve essere presa in considerazione la cardioversione elettrica⁵²¹, mentre negli altri casi la scelta tra la terapia per il controllo del ritmo o della frequen-

za deve tenere conto di diversi aspetti importanti. I farmaci per il controllo del ritmo possono indurre un prolungamento dell'intervallo QT³⁶⁹, sono spesso gravati da interazioni farmacologiche con le terapie antitumorali e possono avere un'efficacia limitata quando la FA è causata da uno specifico agente antitumorale⁵⁰⁸. Per il controllo della frequenza sono da preferire i beta-bloccanti, specialmente nel caso di terapie antitumorali correlate al rischio di CTRCD, mentre deve essere possibilmente evitata la somministrazione di diltiazem e verapamil per le potenziali interazioni farmacologiche e per gli effetti inotropi negativi⁵⁰⁸. L'ablazione della FA deve essere presa in considerazione in pazienti selezionati che presentano SC/DVS e/o sintomi non controllati, tenendo conto dello stato e della prognosi del cancro nel contesto di un approccio in TMD⁵²².

Un aspetto complesso nei pazienti oncologici con FA di nuova insorgenza riguarda la stratificazione del rischio di ictus/embolia sistemica, che secondo quanto indicato nelle linee guida deve basarsi sul calcolo del CHA₂DS₂-VASc score (scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età ≥75 anni [2 punti], diabete mellito, ictus [2 punti] - malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile)^{273,523,524}. Il CHA₂DS₂-VASc score non è stato ampiamente validato nei pazienti oncologici⁵²⁵. In un'ampia coorte di pazienti con FA, il valore predittivo del CHA₂DS₂-VASc score è risultato inferiore nei pazienti con cancro rispetto a quelli senza, ma nei pazienti con FA e cancro è stato riscontrato un progressivo aumento del rischio di ictus ischemico in base al CHA₂DS₂-VASc score (dallo 0.9% all'8.9%/anno)⁵¹⁹. Tuttavia, lo scopo di tale score non è quello di identificare i pazienti ad alto rischio, ma piuttosto quelli a basso rischio nei quali può essere evitata la somministrazione della terapia anticoagulante. In uno studio basato sui dati derivati dal sistema sanitario danese, un CHA₂DS₂-VASc score pari a 0 o 1 nei pazienti con cancro recente è risultato correlato ad un rischio più elevato di ictus/tromboembolismo a 2 anni rispetto ai pazienti senza cancro recente⁵²⁶. Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione nel valutare il rapporto rischio/beneficio della terapia anticoagulante in ciascun paziente oncologico. Pertanto, nei pazienti con tumore maligno attivo, la decisione di instaurare una terapia anticoagulante deve tenere conto dell'aumentato rischio trombotico e/o emorragico e di altri score per la predizione del rischio utilizzati nelle popolazioni generali di pazienti con FA⁵⁰⁹. Per la valutazione del rischio emorragico può essere preso in considerazione il calcolo dell'HAS-BLED score (ipertensione, alterata funzionalità renale ed epatica, ictus, emorragia, international normalized ratio labile, età avanzata, farmaci o alcool). Nella Figura 31 è illustrato l'approccio proposto per la terapia anticoagulante nei pazienti con cancro, basato sull'acronimo T (rischio trombotico), B (rischio emorragico), I (interazioni farmacologiche), P (valutazione delle preferenze del paziente)^{519,527}.

La terapia anticoagulante a lungo termine è raccomandata nei pazienti adulti di sesso maschile con CHA₂DS₂-VASc score ≥2 o di sesso femminile con CHA₂DS₂-VASc score ≥3 e deve essere presa in considerazione negli uomini con CHA₂DS₂-VASc score pari a 1 e nelle donne con CHA₂DS₂-VASc score pari a 2²⁷³. Il pattern clinico della FA (se di prima rilevazione, parossistica, persistente, persistente di lunga durata, permanente, postoperatoria) non deve influenzare l'indicazione alla tromboprofilassi²⁷³. Lo stesso approccio può essere adottato nei pazienti con cancro e FA,

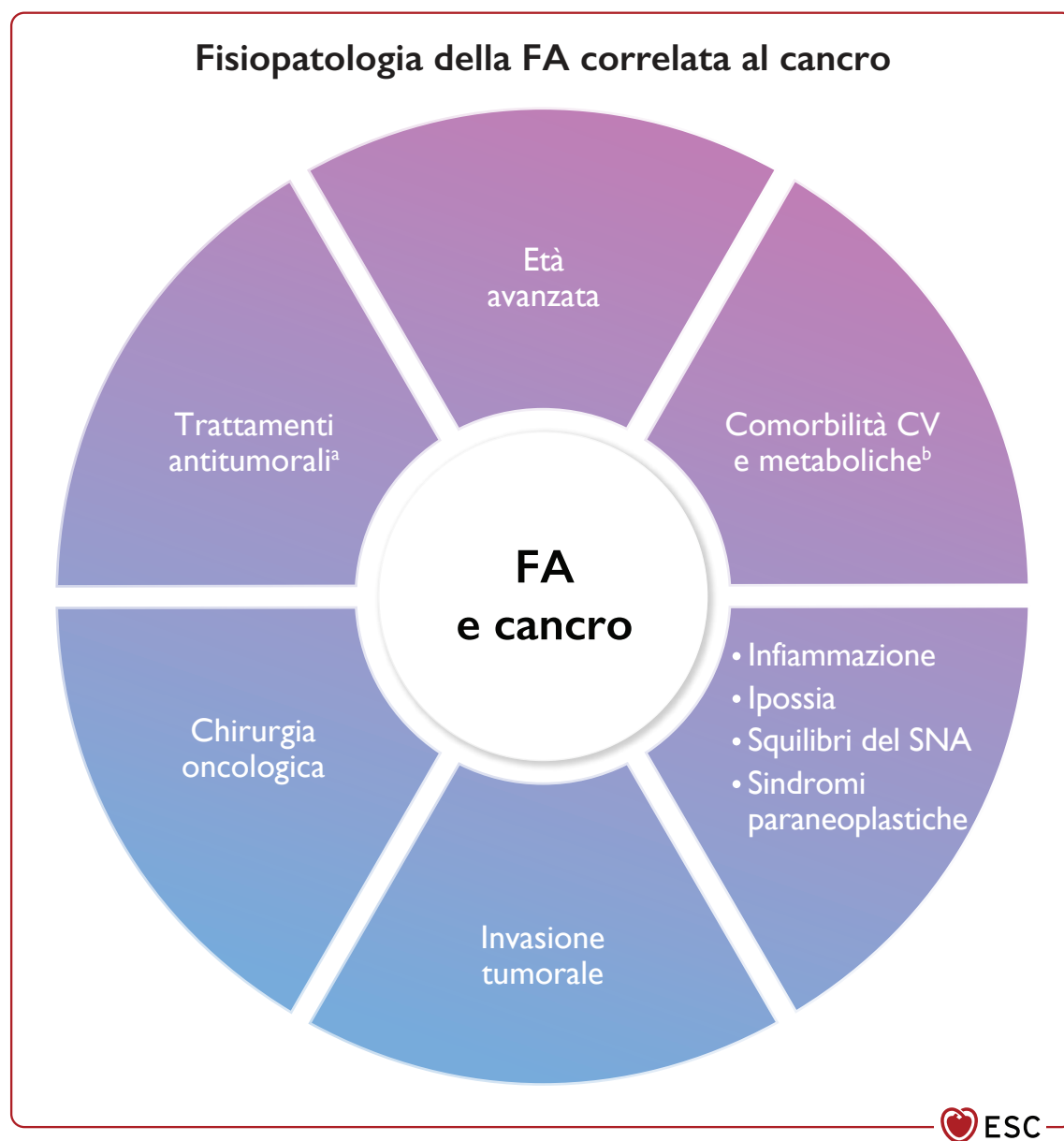


Figura 30. Fisiopatologia della fibrillazione atriale correlata al cancro.

CV, cardiovascolare; FA, fibrillazione atriale; SNA, sistema nervoso autonomo.

^aTabella 18 del materiale supplementare.

^bObesità, ipertensione, diabete mellito, malattia cardiovascolare (scompenso cardiaco, valvulopatia, cardiopatia ischemica, cardiomiopatie, amiloidosi cardiaca), patologie tiroidee, apnee ostruttive del sonno, broncopneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza renale cronica, disfunzione autonoma, consumo di alcool, predisposizione genetica.

tenendo conto anche del fatto che il CHA₂DS₂-VASc score tende verosimilmente a sottostimare il rischio tromboembolico⁵³⁰. Nel contesto specifico delle patologie oncologiche, il processo decisionale relativo all'anticoagulazione orale a lungo termine deve tenere in considerazione anche il tipo e lo stadio del tumore, la prognosi del cancro e il rischio tromboembolico ed emorragico potenzialmente variabile^{508,509}. L'utilizzo degli antagonisti della vitamina K (AVK) nei pazienti oncologici è limitato a causa di una serie di inconvenienti in questo contesto, ma restano comunque gli unici agenti anticoagulanti indicati nei pazienti con stenosi mitralica

moderato-severa o portatori di protesi valvolare meccanica. Le EBPM costituiscono una valida opzione per la terapia anticoagulante a breve termine, in particolare nei pazienti ospedalizzati con diagnosi recente di cancro, con tumore in stadio avanzato o in concomitanza di alcuni trattamenti antitumorali (es. pazienti in chemioterapia mielosoppressiva o con recente sanguinamento attivo). Tuttavia, l'efficacia delle EBPM per la prevenzione dell'ictus o dell'embolia sistemica nella FA è tuttora da definire e il loro utilizzo si basa solo sulla dimostrata efficacia e sicurezza nell'ambito del TEV. Non esistono RCT che abbiano specificatamente valutato l'utiliz-

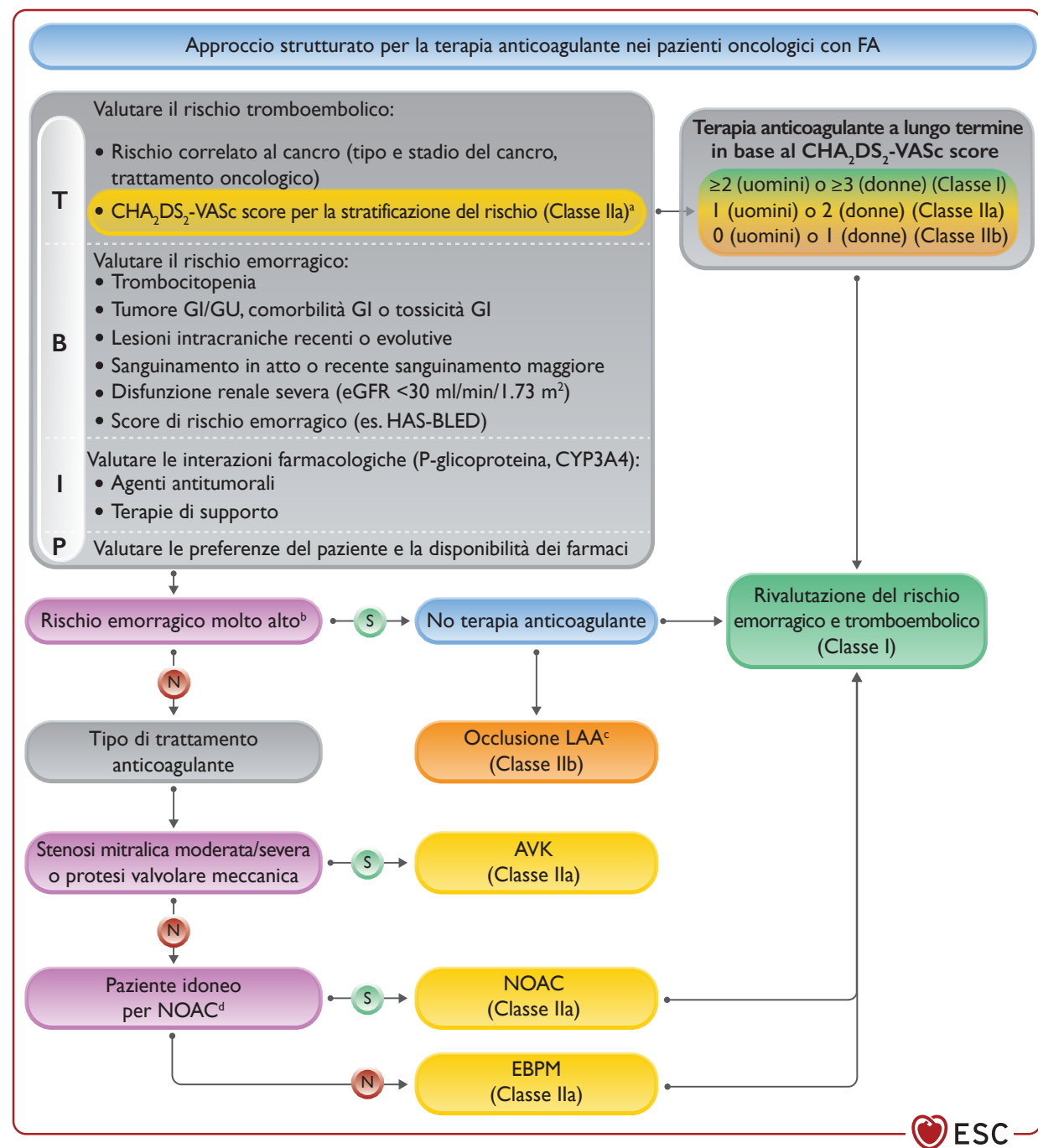


Figura 31. Approccio strutturato per la terapia anticoagulante nei pazienti oncologici con fibrillazione atriale.

AS, atriale sinistro; AVK, antagonisti della vitamina K; CHA₂DS₂-VASc, scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età ≥75 anni (2 punti), diabete mellito, ictus (2 punti) - malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile; ClCr, clearance della creatinina; EBPM, eparina a basso peso molecolare; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FA, fibrillazione atriale; GI, gastrointestinale; GU, genitourinario; HAS-BLED, ipertensione, alterata funzionalità renale ed epatica, ictus, emorragia, international normalized ratio labile, età avanzata, farmaci o alcool; LAA, auricola sinistra; N, no; NOAC, anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K; S, sì.

^aIn pazienti selezionati, all'imaging cardiaco devono essere presi in considerazione i parametri correlati ad un aumentato rischio tromboembolico (trombo in LAA, severa dilatazione dell'atrio sinistro, marcata riduzione dello strain AS⁵²⁸).

^b**Rischio emorragico molto alto:** sanguinamento maggiore in atto o recente (<1 mese); lesioni intracraniche recenti/evolutive; conta piastrinica <25 000/μl. Secondo la definizione dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis⁵²⁹, per sanguinamento maggiore si intende: una riduzione dei livelli di emoglobina ≥2 g/dl e/o la necessità di trasfusione di ≥2 unità di globuli rossi e/o sanguinamento fatale e/o sanguinamento in area critica (intracranico, intraspinale, intraoculare, pericardico, intra-articolare, intramuscolare con sindrome compartimentale o retroperitoneale).

^c**L'occlusione percutanea dell'auricola sinistra** può essere presa in considerazione nei pazienti con un'aspettativa di vita >1 anno che presentano un elevato rischio tromboembolico ed emorragico e nei quali è controindicata la terapia anticoagulante.

^d**Condizioni a favore dell'utilizzo dell'EBPM:** cancro GI/GU non operato; comorbidità o tossicità GI; disfunzione renale severa (ClCr <15 ml/min); interazioni farmacologiche maggiori dei NOAC; conta piastrinica <50 000/μl.

zo dei NOAC nei pazienti oncologici con FA, ma analisi secondarie dei principali studi sui NOAC condotti con inibitori diretti del fattore Xa (ROCKET AF [Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation], ARISTOTLE [Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation], ENGAGE AF-TIMI 48 [Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48]) e dati osservazionali indicano che i NOAC sono dotati di una migliore sicurezza e di un'efficacia quanto meno pari rispetto agli AVK nei pazienti con FA e cancro attivo⁵³¹⁻⁵³⁸. Le limitazioni all'uso dei NOAC nei pazienti oncologici derivano dalle possibili interazioni farmacologiche⁵⁰⁸, dal rischio di disfunzione renale severa, dall'aumentato rischio emorragico nel caso di tumori maligni gastrointestinali o genitourinari non operati o con residuo di malattia e da alterazioni dell'assorbimento gastrointestinale.

I dispositivi per l'occlusione dell'auricola sinistra (LAA) sono utilizzati nella pratica clinica in pazienti oncologici estremamente selezionati. Nel prendere in considerazione tale opzione occorre tenere conto delle potenziali complicanze legate all'impianto, compresa la trombosi correlata al dispositivo, e della mancanza di dati prospettici. In una recente analisi retrospettiva di pazienti sottoposti ad occlusione della LAA, il rischio di ictus ischemico/attacco ischemico transitorio intraospedaliero è risultato più elevato nei pazienti con cancro attivo rispetto a quelli senza cancro o storia pregressa di cancro. L'incidenza dell'outcome composito intraospedaliero (morte intraospedaliera, ictus ischemico/attacco ischemico transitorio, embolia sistemica, sanguinamento con necessità di emotrasfusione, versamento pericardico/tamponamento cardiaco trattato con pericardiocentesi o procedura chirurgica e rimozione del dispositivo in seguito ad embolizzazione) e il tasso di riospedalizzazioni a 30 e 180 giorni non sono risultati significativamente differenti tra i gruppi⁵³⁹.

L'insorgenza di FA può essere correlata a fattori transitori, come la fase perioperatoria o l'effetto di farmaci che notoriamente predispongono all'insorgenza dell'aritmia. L'ipotesi tradizionale che in questi casi la FA possa verificarsi come evento isolato senza recidivare può rivelarsi erronea in quanto spesso l'insorgenza di FA è correlata a un substrato atriale preesistente vulnerabile all'innescio dell'aritmia⁵⁴⁰. La FA postoperatoria è risultata associata a un rischio 4-5 volte superiore di recidiva nei successivi 5 anni, oltre che ad un rischio tromboembolico a lungo termine analogo a quello della FA non correlata alla chirurgia^{273,540,541}. La terapia anticoagulante ha determinato una riduzione del rischio di eventi tromboembolici e di morte per tutte le cause di pari entità nei due gruppi⁵⁴¹. In assenza di evidenze dirette, nei pazienti a rischio di ictus che sviluppino FA dopo chirurgia oncologica deve essere presa in considerazione la terapia anticoagulante per prevenire l'occorrenza di eventi tromboembolici, tenendo conto del beneficio clinico netto atteso e delle preferenze del paziente informato²⁷³, così come nei pazienti con FA apparentemente correlata a fattori transitori – come chemioterapia, altri farmaci o disturbi elettrolitici – si raccomanda un'accurata valutazione clinica della propensione a sviluppare ulteriori episodi di FA, soppesando nuovamente i rischi vs i benefici della prescrizione della terapia anticoagulante a lungo termine dopo un periodo di 3 mesi.

Nei pazienti oncologici con FA di nuova diagnosi o recidivante, le decisioni relative al trattamento antitumorale ri-

chiedono una gestione cardio-oncologica nell'ambito di un TMD⁵, tenendo a mente che né la presenza né il rischio di FA costituiscono di per sé una controindicazione al trattamento antitumorale^{508,517}.

Tabella 31 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione della fibrillazione atriale nei pazienti in terapia antitumorale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Per la stratificazione del rischio di ictus/tromboembolismo sistemico deve essere preso in considerazione il CHA ₂ DS ₂ -VASc score, tenendo conto del fatto che può sottostimare il reale rischio tromboembolico ^{519,526} .	Ila	C
La terapia anticoagulante a lungo termine è raccomandata per la prevenzione dell'ictus/tromboembolismo sistemico nei pazienti oncologici con FA e CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2 (se uomini) o ≥3 (se donne), come da indicazioni delle linee guida ESC 2020 per la diagnosi e il trattamento della FA ²⁷³ .	I	C
La terapia anticoagulante a lungo termine deve essere presa in considerazione per la prevenzione dell'ictus/tromboembolismo sistemico nei pazienti oncologici con FA e CHA ₂ DS ₂ -VASc score =1 (se uomini) o =2 (se donne), come da indicazioni delle linee guida ESC 2020 per la diagnosi e il trattamento della FA ²⁷³ .	Ila	C
Nei pazienti oncologici ^c con FA e CHA ₂ DS ₂ -VASc score =0 (se uomini) o =1 (se donne), che presentano verosimilmente un rischio trombotico più elevato rispetto ai pazienti senza cancro, può essere presa in considerazione l'anticoagulazione terapeutica dopo aver valutato il rischio emorragico ⁵²⁶ .	Ilb	C
Nei pazienti oncologici con FA si raccomanda di valutare il rischio tromboembolico ed emorragico durante il follow-up ^{d273} .	I	C
Nei pazienti che non presentano un elevato rischio emorragico, significative interazioni farmacologiche o disfunzione renale severa, per la prevenzione dell'ictus deve essere preso in considerazione il trattamento con NOAC piuttosto che con AVK o EBPM (fatta eccezione dei pazienti portatori di protesi valvolare meccanica o con stenosi mitralica moderato-severa) ⁵³¹⁻⁵³⁷ .	Ila	B
Le EBPM devono essere prese in considerazione nei pazienti con cancro attivo ^e e FA che non sono idonei al trattamento con NOAC ^{f525} .	Ila	C
L'occlusione della LAA può essere presa in considerazione per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con cancro e FA che presentano controindicazioni alla terapia anticoagulante a lungo termine e hanno un'aspettativa di vita >1 anno ^{273,539} .	Ilb	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La terapia antiaggregante e l'impiego profilattico di EBPM non sono raccomandati per la prevenzione dell'ictus/tromboembolismo sistemico nei pazienti con cancro e FA ²⁷³ .	III	C
Nei pazienti in trattamento per cancro attivo che sviluppano FA ben tollerata deve essere presa in considerazione una strategia di controllo della frequenza ventricolare, preferibilmente con beta-bloccanti ⁹ .	Ila	C

AVK, antagonisti della vitamina K; BMI, indice di massa corporea; CHA₂DS₂-VASc, scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età ≥75 anni (2 punti), diabete mellito, ictus (2 punti) - malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile; CICr, clearance della creatinina; EBPM, eparina a basso peso molecolare; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; ESC, Società Europea di Cardiologia; FA, fibrillazione atriale; LAA, auricola sinistra; NOAC, anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K; SC, scompenso cardiaco; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

¹I fattori che possono determinare un aumento del rischio tromboembolico nei pazienti oncologici sono rappresentati dalle comorbidità (proteinuria >150 mg/24 h, eGFR <45 ml/min/1.73 m², BMI ≥30 kg/m², trombofilia), dal tipo di cancro (del pancreas, gastrico, ovarico, al cervello, polmonare, mieloma multiplo), dallo stadio del cancro (malattia metastatica) e dalle terapie antitumorali: agenti alchilanti, aflibercept, bevacizumab, antracicline, capecitabina, 5-fluorouracile, metotrexato, inibitori di EGFR, bleomicina, axitinib, lenvatinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, carfilzomib, irinotecan, taxani, tasonermina, tretinoina.

²Il rischio di ictus e di sanguinamento può variare sia durante il trattamento antitumorale che durante il decorso della patologia sottostante; pertanto è importante effettuare ripetute valutazioni allo scopo di definire le appropriate decisioni terapeutiche e gli interventi sui fattori di rischio emorragico modificabili.

³Pazienti in terapia antitumorale, con diagnosi di cancro posta negli ultimi 6 mesi e con malattia progressiva o avanzata.

⁴Elevato rischio emorragico, disfunzione renale severa (CICr <15 ml/min); interazioni farmacologiche maggiori dei NOAC.

⁵Pazienti lievemente sintomatici o asintomatici senza segni o sintomi di SC o deterioramento della funzione VS. Anche se resta da definire quale sia il target di frequenza cardiaca da raggiungere nei pazienti con FA, come target iniziale per la terapia di controllo della frequenza deve essere presa in considerazione una frequenza cardiaca <110 b/min a riposo (controllo moderato della frequenza). Al termine del trattamento antitumorale deve essere rivista la strategia di controllo della frequenza vs del ritmo²⁷³.

6.4.2. Prolungamento dell'intervallo QT corretto e aritmie ventricolari

Le VA si sviluppano piuttosto raramente nel corso di patologie oncologiche, ma la loro incidenza è più elevata nei pazienti con cancro avanzato e comorbidità CV^{49,259,516,542}. Fra i possibili meccanismi responsabili degli episodi di VA associati alla terapia antitumorale sono stati indicati: (1) gli effetti diretti dei farmaci antitumorali sull'attività/espressione dei canali ionici che regolano il potenziale d'azione ventricolare^{4,369,442,516,542,543}, e (2) un substrato aritmogeno permanente dovuto al cancro e all'infiammazione sistemica indotta dal cancro, a comorbidità CV preesistenti e/o allo sviluppo di nuova CTR-CVT^{4,9,259,369,442,516,542,543}.

Il trattamento delle VA indotte dalla terapia antitumorale deve attenersi alle linee guida cliniche generali^{22,442,544}. Nei

pazienti con VA asintomatiche con risoluzione spontanea non è necessario sospendere la somministrazione della terapia farmacologica a meno che non sussistano ulteriori FRCV o anomalie ECG persistenti²⁷⁰, mentre in quelli con AV sintomatiche è necessario ridurre il dosaggio del farmaco antitumorale o interrompere la terapia, indirizzando il paziente a valutazione cardiologica per un riesame del trattamento^{4,442}.

In caso di VA sintomatiche ricorrenti potenzialmente fatali è necessario un intervento d'urgenza^{4,270,442,544}. La somministrazione di farmaci antiaritmici di classe IA, IC e III è condizionata dal rischio di interazioni farmacologiche e di prolungamento del QTc, che è invece più basso con i beta-bloccanti e i farmaci di classe IB. I beta-bloccanti sono da prediligere quando il farmaco antitumorale è anche associato a CTRCD, mentre l'amiodarone è il farmaco antiaritmico preferenziale nei pazienti con cardiopatia strutturale e instabilità emodinamica. Le decisioni relative all'utilizzo dei farmaci antiaritmici o della terapia con dispositivi (defibrillatore cardiaco, ablazione transcatetere) devono tenere conto dell'aspettativa di vita, della qualità di vita e del rischio di complicanze³⁴⁹.

La maggior parte delle VA indotte dalla terapia antitumorale è correlata al prolungamento del QTc, con conseguente insorgenza di TdP^{259,516,542}. I fattori di rischio per il prolungamento del QTc e TdP sono riassunti nella Tabella 8^{4,22,45,48,516,543}.

Nella popolazione generale il limite superiore di normalità del 99% per i valori di QTc è 450 ms negli uomini e 460 ms nelle donne⁵⁴⁵.

Tabella 8. Fattori di rischio per prolungamento dell'intervallo QT e torsioni di punta correlati alla terapia farmacologica antitumorale.

Modificabili	Non modificabili
Farmaci che inducono un prolungamento del QT ^a	Ischemia miocardica acuta
Antiaritmici	Età >65 anni
Antibiotici	Prolungamento del QTc al basale ^b
Antidepressivi	Storia familiare di morte improvvisa (LQTS congenita o polimorfismi genetici)
Antimicotici	Sesso femminile
Antiemetici	Disfunzione renale (in caso di farmaci escreti per via renale)
Antistaminici	Malattia epatica (in caso di farmaci escreti per via epatica)
Antipsicotici	Storia di sincope o TdP farmaco-indotta
Diuretici dell'ansa	MCV preesistente (CAD, SC, ipertrofia VS)
Oppioidi (metadone)	
Bradiaritmie	
Squilibri/alterazioni elettrolitiche	
Ipokaliemia (≤3.5 mEq/l)	
Ipomagnesiemia (≤1.6 mEq/l)	
Ipocalcemia (≤8.5 mEq/l)	
Inadeguato aggiustamento posologico dei farmaci che inducono un prolungamento del QT escreti per via renale o epatica	

CAD, malattia coronarica; LQTS, sindrome del QT lungo; MCV, malattia cardiovascolare; QTc, intervallo QT corretto; SC, scompenso cardiaco; TdP, torsione di punta; VS, ventricolare sinistra.

^aVedi <https://www.crediblemeds.org>.

^bNei pazienti oncologici è raccomandato l'intervallo QTc corretto con la formula di Fridericia (QTcF = QT/√RR).

Tabella 32 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione del prolungamento dell'intervallo QT corretto e delle aritmie ventricolari nei pazienti in terapia antitumorale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Come gestire il paziente oncologico con prolungamento del QTc		
Nei pazienti che sviluppano TdP o tachiaritmia ventricolare sostenuta in corso di trattamento si raccomanda di interrompere la somministrazione dei farmaci antitumorali che inducono un prolungamento del QTc ⁵⁴⁹ .	I	C
Nei pazienti sintomatici con QTcF ≥ 500 ms si raccomanda di sospendere temporaneamente la somministrazione dei farmaci antitumorali che inducono un prolungamento del QTc e di eseguire ECG ripetuti ogni 24 h fino alla risoluzione del prolungamento del QTc ⁵⁴⁹ .	I	C
Nei pazienti oncologici con QTcF ≥ 500 ms si raccomanda di sospendere immediatamente qualsiasi farmaco nocivo e di correggere le alterazioni elettrolitiche ed eventuali altri fattori di rischio ^{c349,442,546} .	I	C
Nei pazienti oncologici asintomatici con QTcF 480-500 ms in trattamento con farmaci antitumorali che inducono un prolungamento del QTc si raccomanda di eseguire il monitoraggio ECG ogni settimana ^{349,442,546} .	I	C
Dopo ogni incremento del dosaggio dei farmaci antitumorali che inducono un prolungamento del QTc si raccomanda di eseguire un ECG a 12 derivazioni ^{270,442,544} .	I	C
Ripresa della terapia antitumorale con farmaci che inducono un prolungamento del QTc		
Nei pazienti che hanno sviluppato un significativo prolungamento del QTcF, prima di riprendere la terapia con farmaci antitumorali che inducono un prolungamento del QTc si raccomanda una discussione multidisciplinare per valutare l'opportunità di trattamenti alternativi.	I	C
Nei pazienti che hanno sviluppato un significativo prolungamento del QTcF può essere preso in considerazione di riprendere la somministrazione del farmaco antitumorale correlato al prolungamento del QTc, possibilmente a dosaggio ridotto in base alle raccomandazioni specifiche di ciascun agente ^{45,259,349,442,546,549} .	IIb	C
Nei pazienti oncologici nei quali viene ripresa la terapia con farmaci antitumorali che inducono un prolungamento del QTc si raccomanda di eseguire il monitoraggio ECG ogni settimana nelle prime 4-6 settimane e ogni mese successivamente ⁵⁴⁹ .	I	C

ECG, elettrocardiogramma; QTc, intervallo QT corretto; QTcF, intervallo QT corretto con la formula di Fridericia; TdP, torsione di punta.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cVedi <https://www.credible.meds.org> e Tabella 8.

Tabella 9. Classificazione del prolungamento dell'intervallo QT corretto indotto dalla terapia farmacologica antitumorale.

Classificazione	Farmaco
Alto rischio: prolungamento del QTcF ≥ 10 ms e rischio di TdP	- Aclarubicin - Arsenic trioxide - Glasdegib - Nilotinib - Oxaliplatin - Pazopanib - Ribociclib - Sunitinib - Toremifene - Vandetanib
Rischio moderato: prolungamento del QTcF ≥ 10 ms e rischio basso o assente (o incerto) di TdP	- Abarelix - Belinostat - Brigatinib - Carbozantinib - Ceritinib - Crizotinib - Dovitinib - Entrectinib - Eribulin - Gilteritinib - Ivosidenib - Lapatinib - Lenvatinib - Osimertinib - Panobinostat - Rucaparib - Selpercatinib - Sorafenib - Tipiracil/trifluridina - Vemurafen
Basso rischio: prolungamento del QTcF < 10 ms ^a	- ADT - Afatinib - Axitinib - Binimetinib - Bortezomib - Bosutinib - Carfilzomib - Dabrafenib - Dasatinib - Encorafenib - Midostaurin - Pertuzumab - Ponatinib - Romidepsin - Quizartinib - Tamoxifen - Vorinostat

ADT, terapia di deprivazione androgenica; AZCERT, Arizona Center for Education and Research on Therapeutics; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; GnRH, ormone di rilascio delle gonadotropine; QTcF, intervallo QT corretto con la formula di Fridericia; TdP, torsione di punta

CAD, malattia coronarica; LQTS, sindrome del QT lungo; MCV, malattia cardiovascolare; SC, scompenso cardiaco; VS, ventricolare sinistra. ^aLa ADT può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc (agonisti o antagonisti del GnRH, bicalutamide, flutamide, apalutamide, darolutamide, enzalutamide e abiraterone) (vedi Figura 21).

Derivata dalle informazioni prescrittive di EMA²⁵², FDA²⁵³ e AZCERT⁵⁴⁷.

Anche se non esiste un valore soglia predefinito di prolungamento del QTc oltre il quale è più elevato il rischio di TdP, un QTc ≥ 500 ms si associa a un rischio 2-3 volte superiore di TdP, mentre gli episodi di TdP sono molto più rari a fronte di un intervallo QTc < 500 ms⁴⁴². L'incidenza di prolungamento del QTc ≥ 500 ms e di TdP è bassa durante la terapia antitumorale, tuttavia spesso l'entità del prolungamento del QTc è tale (≥ 480 ms) da richiedere comunque un accurato monitoraggio (Tabella 9)^{4,9,22,45,48,49,259,369,516,543,546}. Variazioni dell'intervallo QT > 60 ms rispetto al basale non devono condizionare di prassi le decisioni terapeutiche se i valori del QTc rimangono al di sotto di 500 ms¹. Nei pazienti con un QTc al basale anormale è con-

sigliabile un consulto cardiologico nel caso siano in trattamento con farmaci che favoriscono il prolungamento del QT, così come in quelli che sviluppano nuovi sintomi cardiaci (sincope o presincope, palpitazioni rapide o prolungamento del QTc con bradicardia di nuova insorgenza, blocco atrioventricolare di alto grado) e/o in quelli con disturbi aritmici ereditari noti^{4,45,48,442,544}. Le problematiche che deve affrontare il team cardio-oncologico consistono nell'identificare quei pazienti maggiormente suscettibili a sviluppare VA, nello stabilire se una VA è direttamente correlata alla CTR-CVT, nell'individualizzare la strategia terapeutica e ottimizzare il monitoraggio clinico durante il trattamento. Nella Figura 32 è riportato l'algoritmo per la gestione

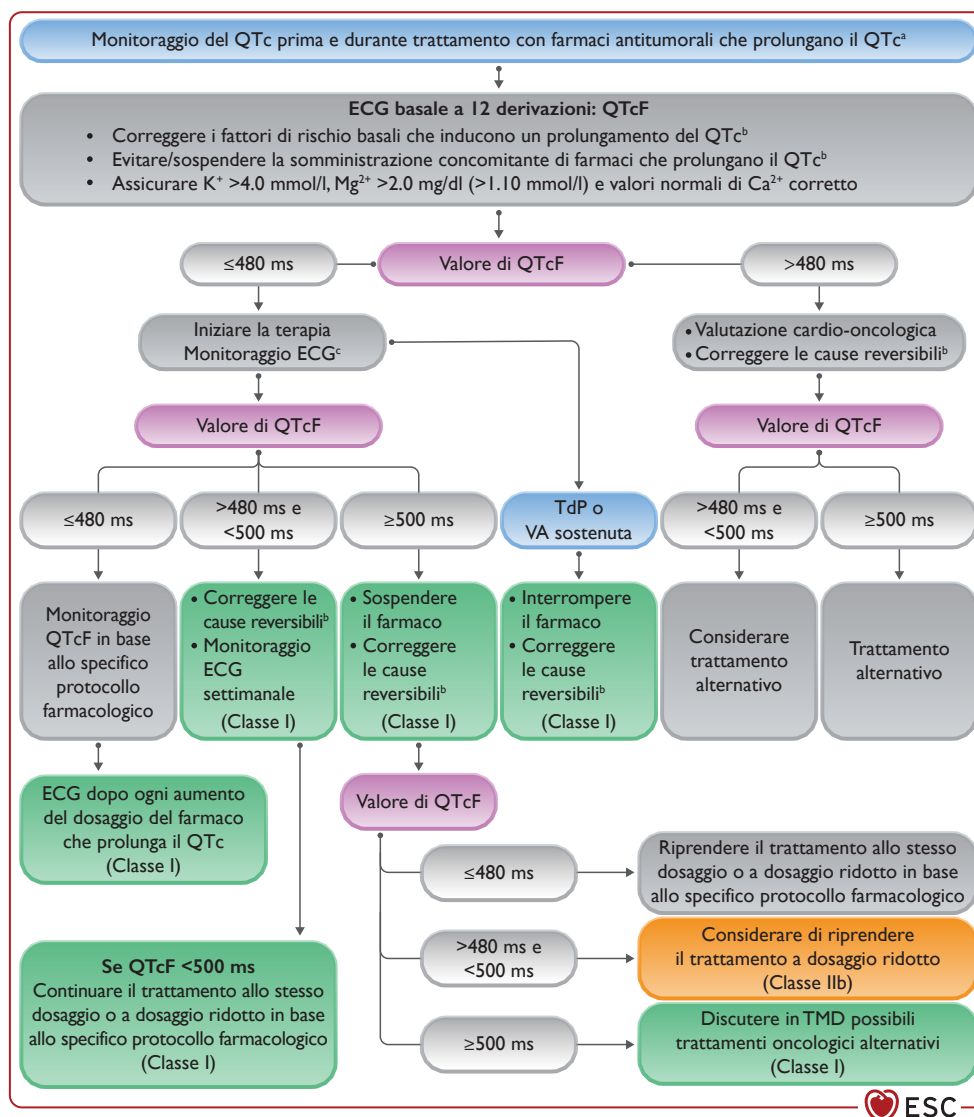


Figura 32. Monitoraggio del QTc prima e durante trattamento con farmaci antitumorali che inducono un prolungamento del QTc. Ca^{2+} , calcio; ECG, elettrocardiogramma; K^+ , potassio; Mg^{2+} , magnesio; QTc, intervallo QT corretto; QTcF, intervallo QT corretto con la formula di Fridericia; TdP, torsione di punta; TMD, team multidisciplinare; VA, aritmia ventricolare.

Nei pazienti oncologici è raccomandato l'intervallo QTc corretto con la formula di Fridericia ($QTcF = QT/3\sqrt{RR}$). Nella popolazione generale il limite superiore di normalità del QTc è 450 ms negli uomini e 460 ms nelle donne³⁶⁹.

^aVedi Tabella 9.

^bVedi Tabella 8 e <https://www.crediblemeds.org>.

^cIl monitoraggio ECG deve essere eseguito al basale, al raggiungimento dello "steady state" del farmaco antitumorale, dopo ogni variazione del dosaggio o dopo ogni sospensione del trattamento di oltre 2 settimane; ogni mese per i primi 3 mesi e con regolarità successivamente in base agli specifici fattori di rischio del paziente e al tipo di terapia antitumorale.

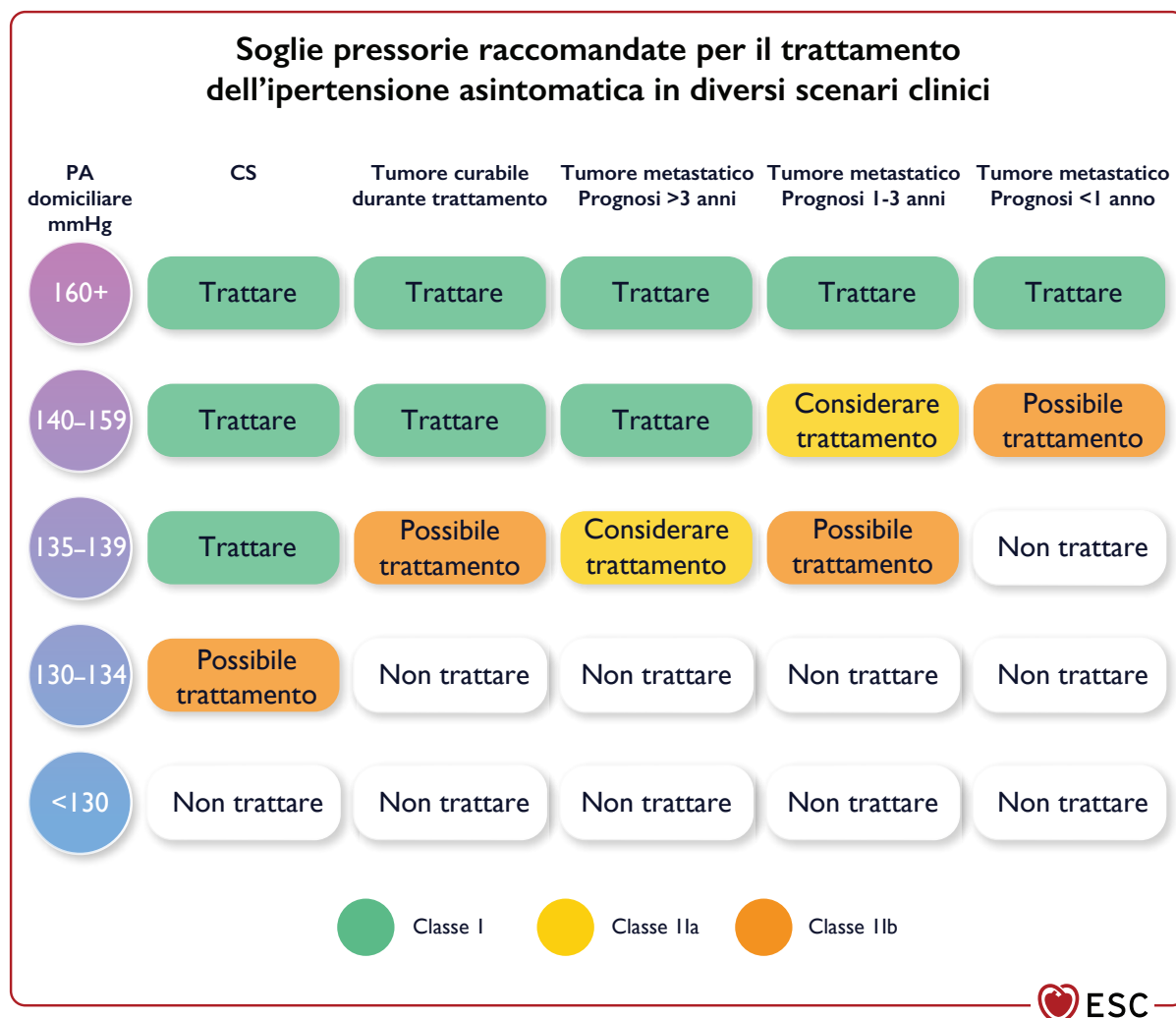


Figura 33. Soglie pressorie raccomandate per il trattamento dell'ipertensione asintomatica in diversi scenari clinici. CS, sopravvissuti al cancro; PA, pressione arteriosa.

del prolungamento del QTc durante terapia antitumorale. Nei pazienti oncologici si raccomanda di utilizzare la formula di Friederich, che si è dimostrata più precisa rispetto ad altri metodi di correzione, come quello di Bazett, a frequenze cardiache sia alte che basse⁴⁴. Nei pazienti trattati con farmaci che favoriscono un prolungamento del QTc devono essere accuratamente monitorati e corretti i livelli di elettroliti sierici e gli altri fattori di rischio, evitando possibilmente la concomitante somministrazione di farmaci che prolungano l'intervallo QT^{4,22,45,369,543}. Per alcuni farmaci antitumorali esistono raccomandazioni specifiche del produttore per il monitoraggio ECG durante il trattamento, gli aggiustamenti posologici o l'interruzione della terapia in caso di prolungamento del QTc⁵⁴⁸.

Pur in assenza di raccomandazioni, i pazienti oncologici con intervallo QTc prolungato associato a bradicardia severa o pause sinusali possono verosimilmente trarre beneficio dall'infusione di isoprenalina o dalla stimolazione temporanea. Nonostante le attuali restrizioni, il miglioramento della prognosi di molte neoplasie sta portando ad un incremento del numero di pazienti oncologici candidati a terapia con de-

fibrillatore cardiaco impiantabile (ICD), in particolare in quelli con aspettativa di vita >1 anno (compresi i pazienti che sono andati incontro ad arresto cardiaco rianimato o VA severa indotta da farmaci che prolungano il QTc senza trattamento alternativo disponibile).

6.4.3. Bradiaritmie

I disturbi della conduzione AV possono essere causati dalla terapia con ICI associata o meno alla presenza di miocardite. Qualora nei pazienti trattati con ICI si riscontri un allungamento dell'intervallo PR (nuovo blocco AV di primo grado), si raccomanda il monitoraggio ECG seriato e, in caso di prolungamento del PR >300 ms, il paziente deve essere ospedalizzato sotto stretto monitoraggio ECG e si raccomanda la somministrazione e.v. di metilprednisolone⁵⁵⁰.

In considerazione del fatto che la terapia con farmaci immunomodulatori (talidomide, pomalidomide)²⁸⁵ e con inibitori di ALK (crizotinib, alectinib, brigatinib e ceritinib)⁵⁵¹ è associata allo sviluppo di bradicardia sinusale, nei pazienti sintomatici si raccomanda il monitoraggio ECG Holter per escludere pau-

se sinusali significative. Nei pazienti asintomatici con normale funzione VS, la bradicardia sinusale è generalmente ben tollerata e non è necessario sospendere il trattamento, mentre nei pazienti sintomatici (con sincope, pre-sincope con ridotta tolleranza all'esercizio dovuta ad incompetenza cronotropa) si raccomanda di tentare lo svezamento dalla terapia per confermare la causalità dei sintomi. Occorre valutare in TMD i rischi/benefici di terapie antitumorali alternative rispetto alla ripresa della terapia con il farmaco antitumorale causativo a dosaggio inferiore e con monitoraggio della frequenza cardiaca. In casi selezionati, quando non siano disponibili terapie antitumorali alternative, è indicata la stimolazione.

6.5. Ipertensione arteriosa

Nei pazienti oncologici l'ipertensione arteriosa può essere dovuta alla terapia antitumorale (es. VEGFi, TKI BCR-ABL di seconda e terza generazione, brigatinib, ibrutinib, fluoropirimidine, cisplatino, abiraterone, bicalutamide, enzalutamide), a farmaci non antitumorali (es. corticosteroidi, farmaci antinfiammatori non steroidei) e ad altri fattori quali stress, dolore,

consumo eccessivo di alcool, insufficienza renale, apnea notturna non trattata, obesità e ridotta attività fisica⁵⁵². In tutti i pazienti oncologici con ipertensione di nuova insorgenza è importante procedere alla correzione di questi altri fattori prima di prendere in considerazione l'interruzione del trattamento antitumorale.

L'ipertensione non trattata³⁴⁴ è un noto fattore di rischio per SC in corso di trattamento con antracicline⁵⁵³, ibrutinib²⁶⁴ e VEGFi⁵⁵⁴. Tenuto conto che molte delle terapie antitumorali che causano ipertensione inducono anche CTRCD, si raccomanda il trattamento dell'ipertensione con ACE-I o ARB come terapia di prima linea allo scopo di ridurre il rischio di CTRCD. Nei pazienti oncologici con PA sistolica/diastolica $\geq 160/100$ mmHg è raccomandata la terapia d'associazione con un ACE-I o ARB e un CCB diidropiridinico in quanto consente di raggiungere più rapidamente il controllo dei valori pressori rispetto alla monoterapia con ACE-I/ARB (Figure 33 e 34).

In caso di ipertensione severa (PA sistolica ≥ 180 mmHg o PA diastolica ≥ 110 mmHg), il rischio concomitante correlato al cancro e CV deve essere valutato in TMD, rinviando

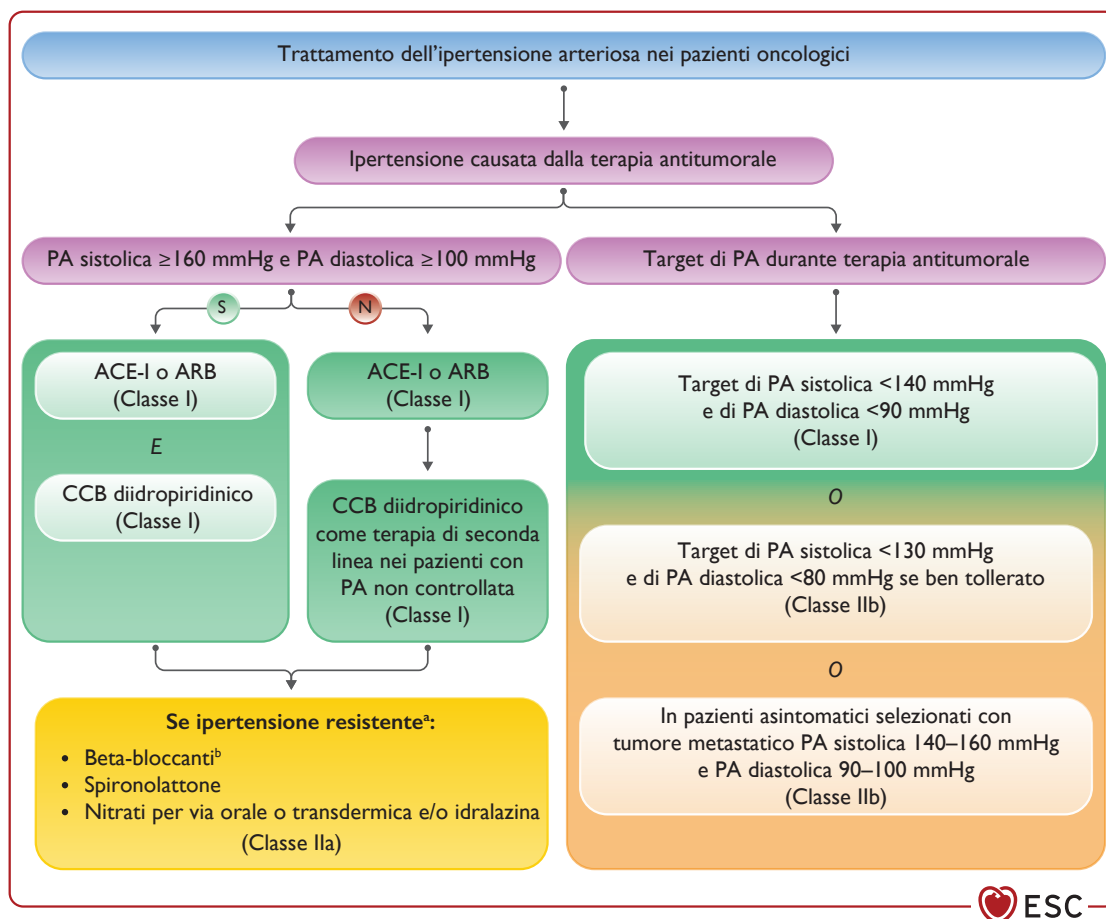


Figura 34. Trattamento dell'ipertensione arteriosa nei pazienti oncologici.

ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; CCB, calcio-antagonisti; FA, fibrillazione atriale; IM, infarto miocardico; N, no; PA, pressione arteriosa; S, sì; SC, scompenso cardiaco; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare. ^aPer ipertensione resistente si intende PA non controllata nonostante trattamento con tre o più farmaci, compreso un diuretico, al dosaggio ottimale o meglio tollerato, confermata mediante monitoraggio pressorio ambulatoriale e domiciliare.

^bIn qualsiasi fase del trattamento prendere in considerazione i beta-bloccanti (nebivololo o carvedilolo da preferire nei pazienti in terapia anti-VEGF) quando via sia una specifica indicazione al loro utilizzo, es. in caso di SC, angina, post-IM o FA.

l'inizio di qualsiasi terapia antitumorale associata allo sviluppo di ipertensione o interrompendola momentaneamente fino a quando la PA non risulti ben controllata a valori <160 mmHg (PA sistolica) e <100 mmHg (PA diastolica). La terapia antitumorale responsabile del rialzo pressorio può essere ripresa dopo che sia stato ottenuto il controllo dei valori di PA, valutando l'opportunità di ridurre il dosaggio.

Nei pazienti con ipertensione resistente correlata alla terapia antitumorale devono essere presi in considerazione lo spironolattone, i nitrati per via orale o transdermica e/o l'idralazina. Nei pazienti oncologici con evidenza di iperattività simpatica, stress e/o dolore devono essere presi in considerazione i beta-bloccanti come il carvedilolo e il nebivololo. Nei pazienti oncologici ipertesi con evidenza di elevata ritenzione idrica possono essere presi in considerazione i diuretici, preferibilmente lo spironolattone, con monitoraggio della PA, degli elettroliti e della funzione renale.

La decisione sull'opportunità di iniziare o meno il trattamento antipertensivo e gli obiettivi pressori da conseguire durante la gestione dell'ipertensione indotta da farmaci antitumorali dipendono dal contesto del cancro e dalla prognosi (Figura 34). I CS devono essere trattati secondo quanto indicato nelle linee guida ESC/Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH) 2018 per la gestione dell'ipertensione arteriosa¹³⁸.

Tabella 33 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione arteriosa nei pazienti in terapia antitumorale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Approccio generale		
Si raccomanda di trattare efficacemente l'ipertensione arteriosa indotta dalla terapia antitumorale per evitare di dover interrompere il trattamento antitumorale e per prevenire l'insorgenza di complicanze CV.	I	C
Durante terapia antitumorale si raccomandano valori target di PA sistolica/diastolica <140/90 mmHg.	I	C
Durante terapia antitumorale possono essere presi in considerazione valori target di PA sistolica/diastolica <130/80 mmHg, a condizione che il trattamento sia ben tollerato.	IIb	C
In pazienti asintomatici selezionati con tumore metastatico possono essere presi in considerazione valori target di PA sistolica 140-160 mmHg e di PA diastolica 90-100 mmHg, a condizione che venga eseguito il monitoraggio dei valori pressori.	IIb	C
Si raccomanda di valutare il rischio coincidente correlato al cancro e CV in presenza di valori di PA sistolica/diastolica ≥180/110 mmHg, rinviando l'inizio di qualsiasi terapia antitumorale associata allo sviluppo di ipertensione o interrompendola momentaneamente fino a quando la PA non risulti ben controllata a valori <160 mmHg (sistolica) e <100 mmHg (diastolica).	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Trattamento dell'ipertensione arteriosa indotta dalla terapia antitumorale		
Gli ACE-I o ARB sono raccomandati come farmaci antipertensivi di prima scelta ^c per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti oncologici ⁵⁵⁵⁻⁵⁵⁷ .	I	B
I CCB diidropiridinici sono raccomandati come farmaci antipertensivi di seconda scelta ^c nei pazienti oncologici con PA non controllata.	I	C
La terapia d'associazione con un ACE-I o ARB e un CCB diidropiridinico è raccomandata nei pazienti oncologici con PA sistolica/diastolica ≥160/100 mmHg.	I	C
Il diltiazem e il verapamil non sono raccomandati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa nei pazienti oncologici a causa delle interazioni farmacologiche ^d .	III	C

ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; CCB, calcio-antagonisti; CV, cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

ECG, elettrocardiogramma; QTc, intervallo QT corretto; QTcf, intervallo QT corretto con la formula di Fridericia; TdP, torsione di punta.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cIn assenza di controindicazioni.

^dIn pazienti oncologici selezionati intolleranti a numerosi altri farmaci antipertensivi, il diltiazem e il verapamil possono essere presi in considerazione prevedendo uno stretto monitoraggio delle interazioni farmacologiche.

6.6. Trombosi ed eventi tromboembolici

Gli eventi tromboembolici che si sviluppano nei pazienti con cancro e durante il trattamento antitumorale comprendono sia il TEV che il tromboembolismo arterioso (TEA) e sono racchiusi nella definizione di trombosi associata al cancro. La trombosi associata al cancro è determinata dall'ambiente pro-trombotico indotto dal cancro, dalle proprietà pro-trombotiche di alcune terapie antitumorali e aggiuntive e dai fattori di rischio correlati al paziente, come le caratteristiche demografiche, la predisposizione genetica e le comorbidità⁵¹³.

6.6.1. Tromboembolismo venoso

Il TEV, che comprende la trombosi venosa profonda (TVP) e l'EP, rappresenta la seconda causa di morte nei pazienti con tumori maligni⁵⁵⁸. Il cancro conferisce un rischio 5 volte superiore di TEV e il TEV cancro-relato rappresenta il 30% di tutti i casi di TEV^{559,560}. Il rischio di TEV varia nel corso della patologia oncologica, risultando più elevato nel periodo successivo alla diagnosi di cancro, durante l'ospedalizzazione e la chemioterapia e in seguito allo sviluppo della malattia metastatica^{561,562}. Il TEV non provocato può essere il primo segno clinico di una neoplasia, a cui corrisponde un'incidenza del 5% di diagnosi di cancro nei 12 mesi successivi⁵⁶³.

Nella Figura 35 sono riassunti i fattori di rischio per TEV nei pazienti oncologici^{564,565}. I pazienti con sintomi o segni suggestivi di TEV, come edema monolaterale degli arti inferiori o dispnea inspiegata, devono essere sottoposti a screening con ecografia venosa degli arti inferiori o TC con

mezzo di contrasto per TVP e angio-TC polmonare per EP, secondo quanto raccomandato nelle linee guida ESC 2019 per la diagnosi e il trattamento dell'EP acuta⁵⁶⁶ e nel secondo documento di consenso sulla diagnosi e il trattamento della TVP acuta⁵⁶⁷.

6.6.2. Tromboembolismo arterioso

Il cancro comporta un rischio 2 volte superiore di TEA, come IM e ictus ischemico⁵⁶⁸. Il rischio di TEA è più elevato negli uomini, nei soggetti di età avanzata e nei pazienti con tumore al polmone o con carcinoma renale. Le patologie correlate al TEA nei pazienti oncologici comprendono l'ictus ischemico indotto dalla FA o l'arteriopatia carotidea indotta dalla RT, l'embolizzazione di cellule tumorali o l'endocardite trombotica non batterica, il tromboembolismo microcircolatorio periferico correlato alla coagulazione intravascolare disseminata, l'embolia cerebrale paradossa in corso di TEV e la trombosi del seno venoso cerebrale⁵⁶⁹.

6.6.3. Trombosi intracardiaca

Nei pazienti affetti da tumori maligni la formazione di trombi intracardiaci può essere dovuta alle proprietà pro-trombotiche del cancro e al trattamento antitumorale, nonché all'uso di cateteri venosi centrali. Il trombo rappresenta la massa intracardiaca più comune e può formarsi all'interno di qualsiasi camera cardiaca. I trombi in atrio destro sono spesso correlati all'impiego di un catetere venoso la cui punta è avanzata in maniera inappropriata in atrio destro. I trombi intraventricolari si riscontrano generalmente nel contesto della CTRCD. I trombi in LAA sono più frequentemente associati a FA, la cui insorgenza può anche essere correlata al cancro o alla terapia antitumorale.

I pazienti con embolizzazione sistemica devono essere sottoposti a screening per valutare l'origine cardiaca del trombo, inizialmente con ETT e/o con ecocardiografia transesofagea⁵²⁸. La RMC è dotata di maggiore sensibilità e specificità rispetto all'ETT nel rilevare la presenza di trombi intracardiaci

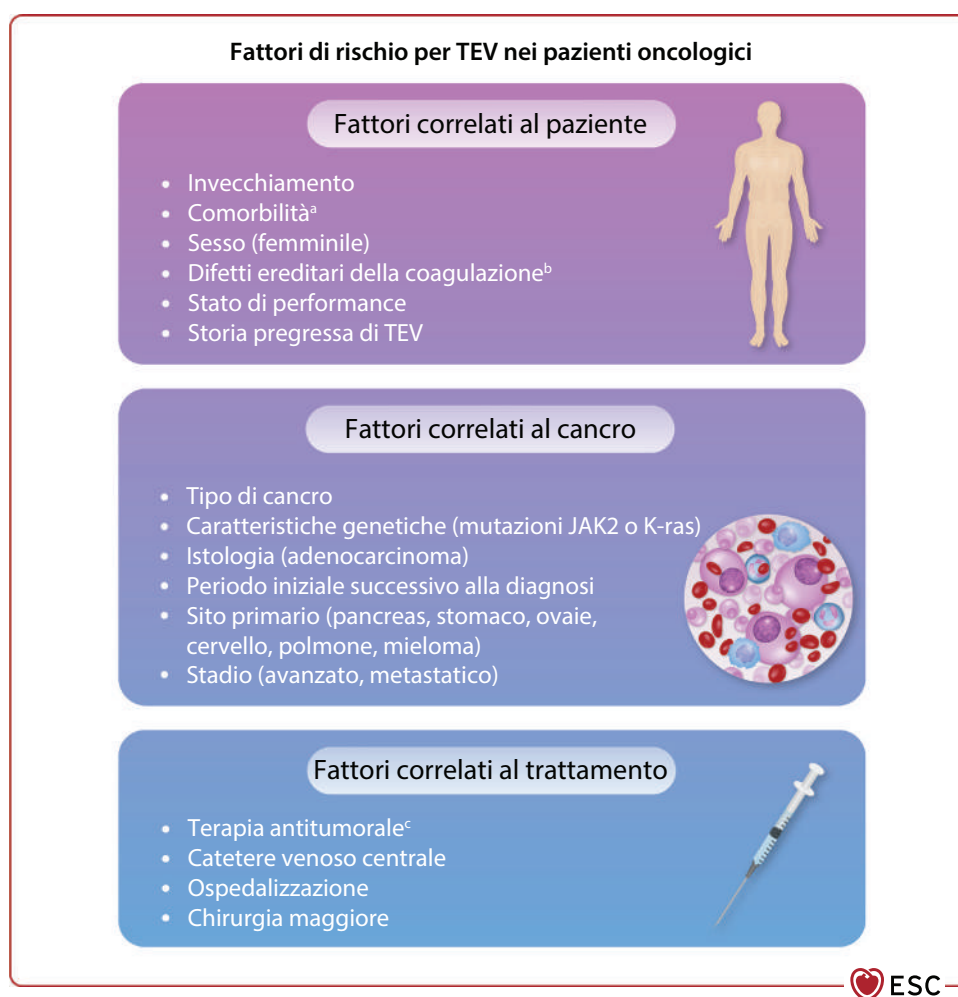


Figura 35. Fattori di rischio per tromboembolismo venoso nei pazienti oncologici.

BMI, indice di massa corporea; ClCr, clearance della creatinina; TEA, tromboembolismo arterioso; TEV, tromboembolismo venoso.

^aInfezione acuta, insufficienza renale cronica (ClCr <45 ml/min), malattia polmonare, obesità (BMI ≥30 kg/m²), TEA.

^bFattore V di Leiden, mutazione del gene della protrombina.

^cChemioterapia (carboplatino, ciclofosfamide, antracicline, antimetaboliti, irinotecan, taxani, tasonermina), agenti antiangiogenici (bevacizumab, axitinib, lenvatinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib), farmaci immunomodulatori (thalidomide, lenalidomide), inibitori del proteasoma (carfilzomib), terapia ormonale, agenti stimolanti l'eritropoiesi.

e di captazione tardiva di gadolinio (LGE). La tecnica di RMC con tempo di inversione lungo è attualmente considerata il "gold standard"^{570,571}.

6.6.4. Terapia anticoagulante

I pazienti oncologici presentano frequentemente un aumentato rischio sia trombotico che emorragico correlato a

determinate localizzazioni del tumore (es. gastrointestinale, intracranico), a trombocitopenia e altri difetti della coagulazione (secondari all'invasione del midollo osseo, alle terapie antitumorali o al cancro stesso) e a comorbidità associate (es. disfunzione renale o epatica, tossicità gastrointestinale). Alcuni agenti antitumorali si caratterizzano inoltre per diverse interazioni farmacologiche con gli anticoagulanti. Tutti questi

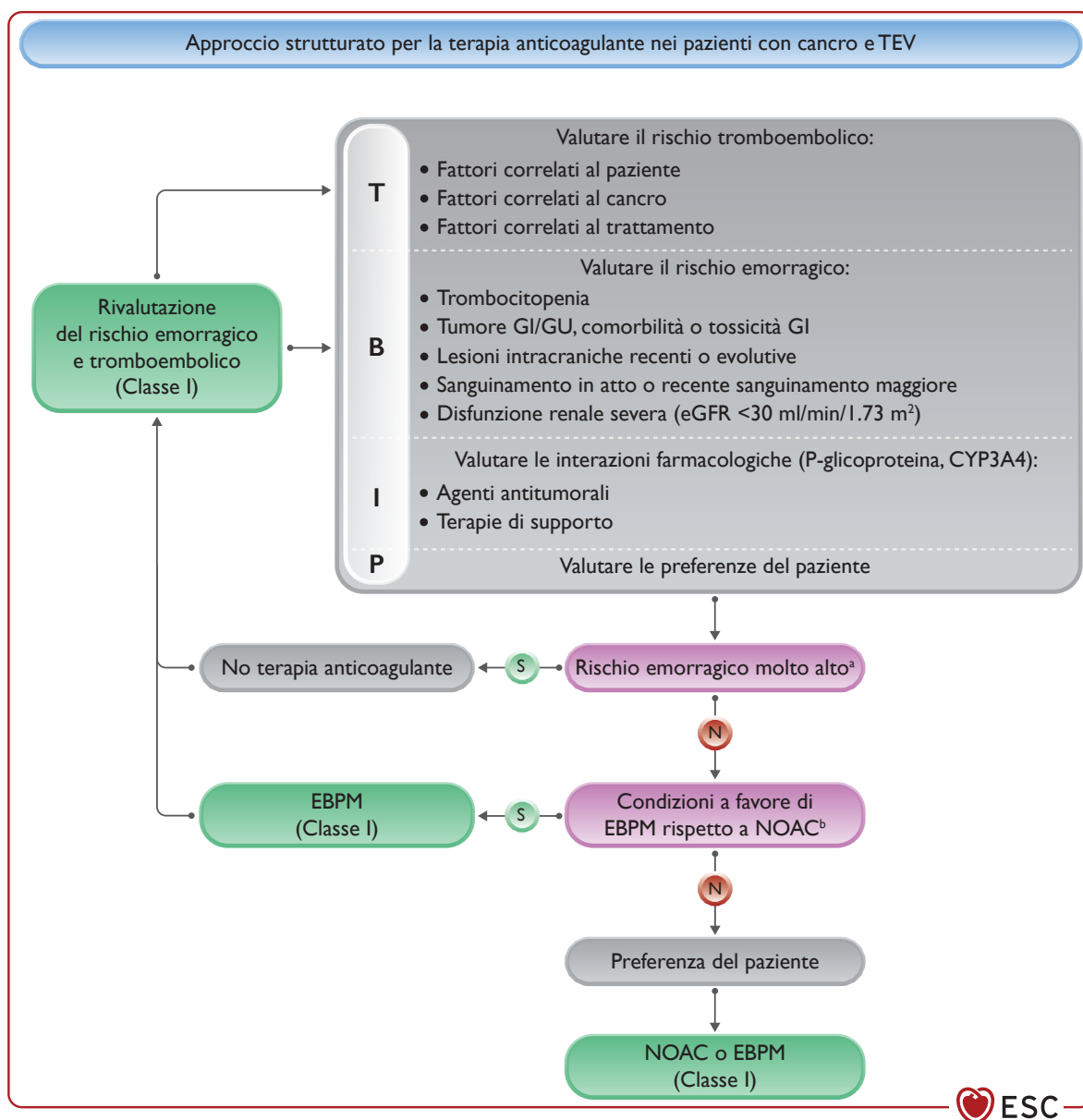


Figura 36. Approccio strutturato per la terapia anticoagulante nei pazienti con cancro attivo e tromboembolismo venoso. ClCr, clearance della creatinina; EBPM, eparina a basso peso molecolare; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; GI, gastrointestinale; GU, genitourinario; N, no; NOAC, anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti; S, sì; TEV, tromboembolismo venoso.

^a**Rischio emorragico molto alto:** sanguinamento maggiore in atto o recente (<1 mese); lesioni intracraniche recenti/evolutive; conta piastrinica <25000/ μ l. Secondo la definizione dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis⁵²⁹, per sanguinamento maggiore si intende: una riduzione dei livelli di emoglobina ≥ 2 g/dl e/o la necessità di trasfusione di ≥ 2 unità di globuli rossi, sanguinamento fatale e/o sanguinamento in area critica (intracranico, intraspinale, intraoculare, pericardico, intra-articolare, intramuscolare con sindrome compartimentale o retroperitoneale).

^b**Condizioni a favore dell'utilizzo dell'EBPM:** cancro GI/GU non operato; comorbidità o tossicità GI; disfunzione renale severa (ClCr <15 ml/min); interazioni farmacologiche maggiori dei NOAC; conta piastrinica <50000/ μ l.

fattori possono rendere piuttosto problematica l'instaurazione di una terapia anticoagulante nei pazienti oncologici. Nella Figura 36 è illustrato l'approccio proposto per la terapia anticoagulante nei pazienti con trombosi venosa associata ai tumori, basato sul modello TBIP (rischio trombotico, rischio emorragico, interazioni farmacologiche, preferenze del paziente)⁵²⁷.

6.6.4.1. Trattamento e prevenzione secondaria del tromboembolismo venoso

Diversi RCT e metanalisi di ampie dimensioni hanno dimostrato che le EBPM riducono il rischio di TEV ricorrente del 40% rispetto agli AVK, comportando un rischio analogo di sanguinamento maggiore⁵⁷²⁻⁵⁷⁶. Tuttavia, nei pazienti con tumori maligni, gli AVK sono caratterizzati da un effetto anticoagulante imprevedibile e da un tempo ridotto in range terapeutico in conseguenza di molteplici interazioni farmacologiche, tossicità gastrointestinale, malnutrizione e disfunzione epatica⁵⁷⁷.

I NOAC sono stati valutati quale potenziale alternativa alle EBPM per il trattamento del TEV correlato al cancro, sulla base di RCT che hanno confrontato edoxaban, rivaroxaban o apixaban vs dalteparina⁵⁷⁸⁻⁵⁸³. L'insieme delle evidenze derivate da questi studi e dalle successive metanalisi⁵⁸⁴⁻⁵⁸⁶ mostra che i NOAC sono non inferiori alla dalteparina nel ridurre il rischio di recidiva di TEV a parità di rischio emorragico, ma i NOAC sono risultati associati ad un aumentato rischio di sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti, in particolare nei pazienti con tumori maligni gastrointestinali luminari e genitourinari⁵⁸⁶. Di conseguenza, edoxaban, rivaroxaban e apixaban sono raccomandati per il trattamento del TEV (TVP ed EP) nei pazienti oncologici che non presentano uno dei seguenti fattori di rischio emorragico: tumori maligni gastrointestinali o genitourinari non operati, anamnesi di sanguinamento recente o nei 7 giorni successivi ad un intervento di chirurgia maggiore, trombocitopenia significativa (conta piastrinica <50 000/μl), disfunzione renale severa (clearance della creatinina <15 ml/min) o comorbilità gastrointestinali^{582,586}. Inoltre, devono essere verificate eventuali interazioni farmacologiche tra NOAC, terapie antitumorali e altri trattamenti concomitanti⁵⁸⁷. Esistono inoltre motivi di preoccupazione sull'utilizzo dei NOAC nei pazienti con tossicità gastrointestinale, come le manifestazioni di vomito, o in quelli sottoposti a gastrectomia o resezione intestinale estesa, così come in quelli con severa compromissione della funzione renale. La scelta della terapia anticoagulante dovrà essere guidata da un processo decisionale condiviso che tenga conto delle preferenze del paziente informato.

La TVP prossimale o l'EP riscontrate incidentalmente devono essere trattate allo stesso modo del TEV sintomatico, in quanto sono gravate da analoghi tassi di recidiva e mortalità⁵⁸⁸.

La durata minima della terapia anticoagulante è di 6 mesi, mentre in presenza di tumori maligni attivi, malattia metastatica o trattamento chemioterapico è indicata una terapia di più lunga durata. Studi di coorte hanno dimostrato che la terapia con EBPM estesa fino a 12 mesi è sicura nel trattamento del TEV correlato al cancro^{589,590}. Tuttavia, i pazienti oncologici sono anche ad alto rischio emorragico durante trattamento anticoagulante, pertanto deve essere eseguita una valutazione periodica del rapporto rischio/beneficio.

In caso di TEV ricorrente in pazienti in terapia anticoagulante deve essere valutata l'aderenza al trattamento, la progressione o la recidiva del tumore, adottando al contempo una diversa strategia anticoagulante (es. sostituzione del NOAC con EBPM). La gestione dei pazienti con TEV che presentano una conta piastrinica <25 000/μl deve essere individualizzata dal TMD²⁹⁹.

La durata della terapia anticoagulante nei pazienti con trombosi correlata a catetere venoso dipende dal fatto se si preveda o meno la rimozione del catetere. In caso di rimozione, la terapia anticoagulante deve essere somministrata per almeno 3 mesi e protratta fino a quando non sia stata confermata la risoluzione del trombo all'imaging cardiaco di follow-up, mentre se il catetere viene lasciato *in situ*, deve essere proseguita l'anticoagulazione terapeutica a lungo termine.

Tabella 34 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione del tromboembolismo venoso nei pazienti in terapia antitumorale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Apixaban, edoxaban e rivaroxaban ^c sono raccomandati per il trattamento del TEV sintomatico o incidentale nei pazienti oncologici che non presentano controindicazioni ^{d578-581,584,585} .	I	A
Le EBPM sono raccomandate per il trattamento del TEV sintomatico o incidentale nei pazienti oncologici con una conta piastrinica >50 000/μl ^{298,299,578-581,584,585} .	I	A
Nei pazienti oncologici con una conta piastrinica 25 000-50 000/μl può essere presa in considerazione la terapia anticoagulante con EBPM a dosaggio dimezzato dopo discussione multidisciplinare ⁵⁹¹ .	IIb	C
In pazienti selezionati con cancro attivo ^e , compresi quelli con malattia metastatica, deve essere presa in considerazione l'estensione della terapia anticoagulante oltre i 6 mesi ^{589,590} .	IIa	A
TEV correlato a catetere venoso		
Nei pazienti con TEV correlato a catetere venoso si raccomanda una durata della terapia anticoagulante di almeno 3 mesi o l'estensione a lungo termine se il catetere viene lasciato <i>in situ</i> .	I	C

CICr, clearance della creatinina; EBPM, eparine a basso peso molecolare; TEV, tromboembolismo venoso; ULN, limite superiore di normalità.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cI farmaci sono elencati in ordine alfabetico.

^dElevato rischio di sanguinamento gastrointestinale o genitourinario, problemi di assorbimento gastrointestinale, interazioni farmacologiche significative, disfunzione renale severa (CICr <30 ml/min), malattia epatica significativa (alanina/aspartato aminotransferasi >2 x ULN) o trombocitopenia significativa (conta piastrinica <50 000/μl). Inoltre, i pazienti con tumori cerebrali primitivi o metastasi cerebrali e con leucemia acuta sono stati esclusi dai principali trial condotti con apixaban⁵⁸⁰.

^ePazienti in terapia antitumorale, pazienti con diagnosi di cancro posta negli ultimi 6 mesi o pazienti con malattia progressiva o in stadio avanzato.

6.6.4.2. Prevenzione primaria del tromboembolismo venoso

I pazienti sottoposti a intervento chirurgico e quelli ospedalizzati o costretti ad allettamento prolungato necessitano di tromboprolifassi con anticoagulanti a basso dosaggio^{298,299,592-594}. Nello studio ENOXACAN (Enoxaparin and Cancer) II, la tromboprolifassi primaria con EBPM della durata di 4 settimane è risultata associata ad un outcome favorevole dopo chirurgia maggiore per cancro addominale o pelvico⁵⁹⁵.

Tabella 35 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la profilassi del tromboembolismo venoso durante terapia antitumorale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti oncologici sottoposti a chirurgia maggiore addominale o pelvica a cielo aperto o in laparoscopia a basso rischio emorragico e ad alto rischio di TEV ^c è raccomandata la profilassi prolungata con EBPM per 4 settimane dopo l'intervento ^{298,299,595} .	I	B
Nei pazienti oncologici ospedalizzati o costretti ad allettamento prolungato o con ridotta mobilità, in assenza di sanguinamento o di altre controindicazioni è indicato il trattamento profilattico con EBPM per la prevenzione primaria del TEV ^{298,299,592,594} .	I	B
Nei pazienti oncologici ambulatoriali ad alto rischio trombotico in terapia sistemica ^d , in assenza di controindicazioni significative ^e può essere presa in considerazione la tromboprolifassi primaria con NOAC (apixaban o rivaroxaban) o EBPM ^{298,593,594,601,602} .	IIb	B
Prima di instaurare la terapia anticoagulante profilattica per la prevenzione primaria del TEV si raccomanda di discutere con il paziente dei relativi effetti benefici e nocivi, della prognosi del cancro, dei costi e della durata del trattamento.	I	C

EBPM, eparina a basso peso molecolare; NOAC, anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K; TEV, tromboembolismo venoso.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cRidotta mobilità, obesità, storia di TEV.

^dCarcinoma pancreatico o polmonare localmente avanzato o metastatico o Khorana score ≥ 2 .

^eFattori di rischio per sanguinamento, interazioni farmacologiche significative o disfunzione renale severa.

Nei pazienti ambulatoriali, il rischio di TEV deve essere determinato a livello individuale, avvalendosi di utili score come il Khorana o il COMPASS-CAT (prospective COMparison of Methods for thromboembolic risk assessment with clinical Perceptions and Awareness in real-life patients-Cancer Associated Thrombosis)^{596,597}. In ulteriori studi e in una metanalisi, le EBPM si sono dimostrate efficaci nel ridurre significativamente l'incidenza di TEV sintomatico nei pazienti ambulatoriali con cancro sottoposti a chemioterapia con un grado di sicurezza accettabile⁵⁹⁸⁻⁶⁰⁰. Due studi clinici randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco hanno valutato il ruolo dei NOAC nella prevenzione

primaria del TEV in pazienti ambulatoriali ad alto rischio sottoposti a terapia antitumorale sistemica (Khorana score ≥ 2)^{601,602}. Ad un follow-up di 180 giorni, la terapia con apixaban (2.5 mg bid)⁶⁰¹ è risultata associata ad una riduzione significativa dell'incidenza di TEV, a fronte tuttavia di un'incidenza più elevata di sanguinamenti maggiori rispetto al placebo. Il trattamento con rivaroxaban (10 mg/die)⁶⁰² ha determinato un'incidenza non significativamente inferiore di TEV o della mortalità per TEV a fronte di un basso rischio di sanguinamento (con una differenza non significativa vs placebo). Sono necessari ulteriori dati sull'utilizzo dei NOAC in questo contesto e prima di instaurare tale terapia profilattica si raccomanda di discutere con il paziente dei relativi effetti benefici e nocivi, della prognosi del cancro, del costo e della durata del trattamento.

6.7. Complicanze emorragiche

Le complicanze emorragiche, sono più frequenti nei pazienti oncologici rispetto a quelli non affetti da patologie tumorali. Ciò può essere direttamente correlato al tumore stesso o indirettamente al danneggiamento della barriera mucosale indotto dalla chemioterapia o dalla RT⁵³⁰.

6.7.1. Pazienti ad alto rischio

I tumori gastrointestinali e genitourinari sono associati ad un rischio emorragico significativamente più elevato rispetto ad altri tumori solidi⁶⁰³. La trombocitopenia e la disfunzione piastrinica dovute a neoplasie ematologiche o a mielosoppressione possono esacerbare il rischio di sanguinamento. Altri fattori di rischio emorragico sono rappresentati da età avanzata, insufficienza renale o epatica, malattia metastatica, un ridotto indice di massa corporea e trattamento con ibrutinib, VEGFi, cetuximab o bevacizumab^{578,603-605}. In tutti i pazienti oncologici in trattamento con DAPT^{606,607} o terapia anticoagulante⁵³⁰ deve essere presa in considerazione la protezione gastrica con utilizzo routinario degli inibitori di pompa protonica.

6.7.2. Terapia antiaggregante

Nei pazienti oncologici la terapia antiaggregante, in particolare la DAPT, comporta un aumentato rischio emorragico⁴⁷⁷. Successivamente a SCA e/o PCI, il rischio emorragico è circa 1.6 volte superiore nei pazienti oncologici rispetto a quelli senza patologia tumorale^{477,605}, risultando ancora più elevato in quelli con diagnosi di cancro posta negli ultimi 12 mesi, laddove i tumori più remoti comportano un eccesso di rischio inferiore⁴⁷⁷. Lo score PRECISE-DAPT (PREdicting bleeding Complications In patients under Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy) non sembra essere dotato di una buona performance nel predire il rischio di sanguinamenti nei pazienti con cancro⁴⁷⁷. Al fine di ridurre il rischio emorragico è necessario ridurre al minimo la durata e l'intensità della DAPT^{477,607} evitando possibilmente la tripla terapia, ma nei casi in cui sussista un'indicazione alla DAPT, la terapia non deve essere sospesa in assenza di valide motivazioni. In un recente statement di consenso degli esperti sono state indicati valori soglia ridotti di conta piastrinica a cui fare riferimento per le terapie CV, raccomandando l'inizio dell'aspirina in presenza di una conta piastrinica $>10000/\mu\text{l}$ e l'inizio della DAPT (con aspirina e clopidogrel) in presenza di una conta piastrinica $>30000/\mu\text{l}$ ⁶⁰⁸. Nei pazienti con una conta piastrinica $<50000/\mu\text{l}$ è da prediligere

re l'utilizzo di clopidogrel rispetto a prasugrel o ticagrelor e deve essere evitato l'impiego degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa⁶⁰⁸. Allo scopo di ridurre il rischio di sanguinamento periprocedurale, la PCI deve essere eseguita preferibilmente mediante approccio radiale⁴⁸⁴ prendendo in considerazione la trasfusione piastrinica profilattica nei pazienti con conta piastrinica <20 000/ μ l⁶⁰⁹.

6.7.3. Gestione dei sanguinamenti

Occorre attenersi ai principi fondamentali della gestione dei sanguinamenti tenendo possibilmente sotto controllo l'origine del sanguinamento. In caso di trombocitopenia significativa e di sospensione e "reversal" della terapia anti-coagulante per sanguinamento potenzialmente fatale può rendersi necessaria una trasfusione piastrinica alla stregua di quanto previsto per la popolazione generale^{530,610}. Possono essere presi in considerazione agenti antifibrinolitici, come l'acido tranexamico o l'acido aminocaproico. Nei pazienti in trattamento con NOAC a rischio di sanguinamento potenzialmente fatale può essere necessario un supporto non specifico all'emostasi utilizzando concentrati di fattori della coagulazione e agenti specifici per la neutralizzazione dell'effetto anticoagulante⁵³⁰. Nei pazienti con trombosi recente devono essere evitati i concentrati di fattore VII attivato ricombinante o di complesso protrombinico attivato.

6.8. Arteriopatia periferica

Evidenze sempre più numerose dimostrano che la terapia antitumorale influisce sul sistema vascolare. In una recente metanalisi è stato documentato un aumento significativo della rigidità arteriosa dopo trattamento con e senza antracicline⁶¹¹. La sindrome paraneoplastica caratterizzata da lesioni vascolari acrali è stata descritta in concomitanza del trattamento con nivolumab, con insorgenza dei primi sintomi dopo 3 settimane dall'inizio della terapia⁶¹². Il fenomeno di Raynaud è stato associato all'utilizzo di bleomicina, ciclofosfamide, composti del platino, alcaloidi della vinca e fluoropirimidine⁴⁹¹ e il relativo trattamento comprende misure preventive non farmacologiche (mirate ad evitare fattori predisponenti come l'esposizione a basse temperature e farmaci vasocostrittori) e la somministrazione di CCB diidropiridini a lunga durata d'azione (amlodipina o nifedipina a rilascio modificato).

Il trattamento con nilotinib o ponatinib può comportare un aumentato rischio di eventi avversi vascolari, quali rigidità arteriosa e sviluppo di PAD⁴⁹⁴ che, in particolari categorie di pazienti, possono essere di entità severa o persino potenzialmente fatali⁶¹³. Per quanto i meccanismi precisi siano tuttora sconosciuti, in tutti i pazienti si raccomanda di eseguire lo screening per PAD preesistente e per i fattori di rischio vascolare come il DM prima e durante la terapia con nilotinib o ponatinib. I dati aggregati di tre trial clinici hanno dimostrato che nei pazienti in trattamento con ponatinib l'arteriopatia occlusiva periferica è correlata all'intensità del dosaggio⁶¹⁴; tuttavia, la PAD non è stata oggetto di un'analisi separata. Qualora i pazienti in trattamento con TKI di seconda generazione sviluppino PAD a progressione rapida, può essere opportuno passare a un TKI alternativo gravato da un minor rischio (es. imatinib). Devono essere presi in considerazione i farmaci antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti e le statine. Nonostante l'assenza di evidenze, devono essere corretti tutti i fattori di rischio⁶¹⁵.

Tabella 36 delle raccomandazioni – Raccomandazione per la gestione dell'arteriopatia periferica durante terapia antitumorale

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti che sviluppano PAD sintomatica di nuova insorgenza si raccomanda di adottare un approccio multidisciplinare nel valutare l'opportunità di continuare o interrompere la terapia antitumorale causativa ^c .	I	C

PAD, arteriopatia periferica; VEGFi, inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cVEGFi, nilotinib, ponatinib, composti del platino, ecc.

6.9. Ipertensione polmonare

I pazienti oncologici possono presentare IP riconducibile a uno qualsiasi dei 5 gruppi inclusi nella relativa classificazione. Alcuni farmaci antitumorali possono indurre ipertensione arteriosa polmonare (IAP) (gruppo 1), come carfilzomib, bosutinib, dasatinib⁶¹⁶, ponatinib, interferone alfa e agenti alchilanti (es. mitomicina C e ciclofosfamide, che causano soprattutto patologie polmonari veno-occlusive)⁶¹⁷. La IP associata a malattie del cuore sinistro (gruppo 2) è correlata all'impiego di farmaci che inducono SC (es. antracicline), mentre la IP associata a malattie polmonari (gruppo 3) è correlata all'utilizzo di farmaci e terapie che inducono fibrosi polmonare (es. bleomicina, radiazioni toraciche). La malattia vascolare polmonare che più frequentemente comporta complicanze nei pazienti oncologici è rappresentata dal TEV, che può favorire lo sviluppo di IP cronica tromboembolica (gruppo 4). Da sottolineare che l'utilizzo di cateteri venosi centrali costituisce una causa rilevante di IP del gruppo 4, che rende più complessa la gestione della patologia tumorale. Altre neoplasie associate alla IP del gruppo 4 dovuta ad occlusione dell'arteria polmonare comprendono l'angiosarcoma e alcuni tumori maligni (es. carcinoma renale, carcinoma uterino, tumori testicolari a cellule germinali)⁶¹⁸.

La IP dovuta a meccanismi patogenetici sconosciuti e/o multifattoriali (gruppo 5) comprende diverse condizioni che possono essere complicate da un coinvolgimento vascolare polmonare complesso e talvolta in sovrapposizione. La IP associata a patologia tumorale comprende lo sviluppo di microembolia polmonare e microangiopatia trombotica⁶¹⁹. Nei pazienti con malattie mieloproliferative croniche sono state descritte molteplici cause di IP. Nella LMC, l'ingrossamento della milza e l'anemia possono causare l'insorgenza di una sindrome ipercinetica. La policitemia vera e la trombocitemia essenziale comportano un aumentato rischio di TEV e di IP cronica tromboembolica. Inoltre, la formazione di un coagulo di sangue a livello delle vene epatiche può portare alla sindrome di Budd-Chiari con conseguente IP portale. Anche l'ematopoiesi extramidollare polmonare, quale complicanza della mielofibrosi idiopatica o secondaria, può contribuire all'insorgenza di dispnea e IP⁶²⁰.

I sintomi della IP sono aspecifici, come respiro affannato e affaticamento, e negli stadi più avanzati possono svilupparsi sintomi di SC destro. Deve essere eseguito un ECG per l'eventuale rilevazione di ipertrofia ventricolare destra, anche se reperti normali non consentono di escludere la presenza di IP. L'ecocardiografia è la metodica di prima scelta per valutare la probabilità di IP nei pazienti che sviluppano sintomi e/o

segni suggestivi di IP in corso di trattamento antitumorale. La probabilità di IP è bassa se si riscontra una velocità di picco di rigurgito tricuspidale (TRV) ≤ 2.8 m/s (pari a una PAP sistolica stimata ≤ 35 mmHg) e non sono presenti altri segni di IP. In assenza di un jet di rigurgito tricuspidale, altri segni ecocardiografici possono essere indicativi di IP (es. rapporto tra diametro basale del ventricolo destro e sinistro >1 , tempo di accelerazione del tratto di efflusso del ventricolo destro <105 ms, diametro della vena cava inferiore >21 mm con ipocollassabilità in inspirazione)⁶²⁰. Nei pazienti in trattamento con farmaci antitumorali che possono indurre IP deve essere preso in considerazione di eseguire un'ETT al basale, anche se ai fini della diagnosi definitiva di IP e per supportare le decisioni di trattamento della IAP è necessario eseguire il cateterismo cardiaco destro. Nello studio DASISION (DASatinib vs Imatinib Study In treatment-Naïve chronic myeloid leukemia patients), la IP è stata diagnosticata nel 5% dei pazienti randomizzati a dasatinib vs 0.4% in quelli randomizzati a imatinib⁶²¹. Nei pazienti che sviluppano IP, il trattamento con dasatinib deve essere interrotto e sostituito con un TKI alternativo⁶¹⁶.

Tabella 37 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione polmonare durante terapia antitumorale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con incremento sintomatico o asintomatico della TRV di picco a valori >3.4 m/s si raccomanda di eseguire il cateterismo cardiaco destro e di sospendere la terapia con dasatinib.	I	C
Nei pazienti con nuovo incremento asintomatico della TRV di picco a valori compresi tra 2.9 e 3.4 m/s deve essere preso in considerazione di ridurre il dosaggio di dasatinib e di monitorare accuratamente la TRV di picco all'ecocardiografia.	Ila	C
Nei pazienti con IAP indotta dalla terapia con dasatinib ^c o con nuovo incremento asintomatico della TRV di picco a valori >3.4 m/s si raccomanda di utilizzare un anti-BCR-ABL alternativo dopo normalizzazione della TRV di picco a valori <2.8 m/s.	I	C

BCR-ABL, breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; TRV, velocità di rigurgito tricuspidale.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cPer confermare la diagnosi di IAP deve essere eseguito il cateterismo cardiaco destro.

La gestione generale della IP nei pazienti oncologici deve attenersi a quanto indicato nelle linee guida ESC/European Respiratory Society (ERS) 2022 per la diagnosi e il trattamento della IP⁶²⁰. L'invio del paziente ad un centro specialistico per IP è raccomandato ai fini della gestione multidisciplinare con il team oncologico. Nei pazienti con LMC in trattamento con farmaci che favoriscono lo sviluppo di IAP indotta da IP, si raccomanda di interrompere la terapia potenzialmente causativa quando sussista un'elevata probabilità di nuova IP (TRV di picco >3.4 m/s, pari a una PAP sistolica stimata ≥ 50 mmHg) fino a quando la diagnosi non sia confermata o esclusa me-

dante cateterismo cardiaco destro. Nei pazienti con LMC in trattamento con dasatinib, si raccomanda un TKI BCR-ABL alternativo se presentano IAP sintomatica o un incremento asintomatico della TRV di picco a valori >3.4 m/s. Nei pazienti con LMC nei quali si riscontri un nuovo incremento asintomatico della TRV a valori compresi tra 2.9 e 3.4 m/s deve essere preso in considerazione di ridurre il dosaggio di dasatinib e di monitorare accuratamente la TRV di picco all'ETT ogni 4 settimane⁶²⁰. Qualora al monitoraggio seriato i valori della TRV di picco siano nella norma o solo lievemente elevati, può essere continuato il trattamento con dasatinib riducendo la periodicità del monitoraggio ad ogni 3 mesi. Viceversa, se si rileva un progressivo aumento della TRV di picco deve essere eseguito il cateterismo cardiaco destro, deve essere interrotto il trattamento con dasatinib e deve essere preso in considerazione il trattamento della IAP se la diagnosi viene confermata.

6.10. Malattie del pericardio

La pericardite e il versamento pericardico possono essere correlati a moltissimi trattamenti oncologici come la radioterapia toracica, le terapie citotossiche (antracicline, bleomicina, ciclofosfamide, citarabina), le terapie mirate (acido *all-trans* retinoico, triossido di arsenico, dasatinib) e le immunoterapie (interleuchina-2, interferone- α , ICI). Una combinazione di terapie può esercitare un effetto sinergico sul pericardio. Le complicanze indotte da queste terapie devono essere differenziate da quelle imputabili alla progressione del cancro (invasione locale, coinvolgimento metastatico o ostruzione mediastinica del drenaggio linfatico) o imputabili a cause non correlate al cancro, come le infezioni, soprattutto nei pazienti immunocompromessi⁶²². Un'attenta anamnesi e un esame clinico aiutano a determinarne la causa. La TTE svolge un ruolo centrale nella diagnosi e nella gestione. TC e CMR possono fornire ulteriori informazioni sull'infiammazione pericardica e sulla fisiologia costrittiva. I principi per la diagnosi e la gestione devono attenersi alle linee guida ESC 2015 per la diagnosi e il trattamento delle malattie del pericardio⁴⁴⁴, anche se nei pazienti affetti da patologie tumorali occorre tenere conto di alcuni aspetti specifici⁴⁸².

6.10.1. Pericardite

La diagnosi di pericardite nei pazienti oncologici si basa sugli stessi principi previsti per i pazienti non affetti da patologia tumorale, ma i sintomi possono essere atipici⁴⁴⁴. La pericardite acuta indotta dalla RT, ormai rara grazie al miglioramento delle tecniche di irradiazione e della riduzione dosimetrica, si verifica entro pochi giorni o settimane dal trattamento e si risolve generalmente spontaneamente, ma talvolta può evolvere verso una pericardite costrittiva a distanza di molti anni (Sezione 8.6). La pericardite causata dalle terapie antitumorali convenzionali spesso si risolve con la terapia standard o con l'interruzione del trattamento⁴⁴⁴ che, in quest'ultimo caso, deve essere discusso con il team cardio-oncologico. In assenza di controindicazioni, si raccomanda il trattamento con farmaci antinfiammatori (es. ibuprofene) e colchicina, in quanto efficaci nel prevenire le recidive che necessitano di ripetuti interventi⁶²³. Gli steroidi a dosi basse o moderate sono indicati unicamente nei casi refrattari, fatta eccezione della pericardite correlata alla terapia con ICI⁴⁴⁴.

Sulla base di dati derivati da studi di sorveglianza retrospettivi, la pericardite indotta dal trattamento con ICI ha un tempo mediano di insorgenza di 30 giorni e si associa ad una

prognosi sfavorevole, soprattutto in caso di concomitante miocardite^{444,624}.

Nei pazienti con pericardite da ICI severa con versamento moderato-severo si raccomanda di sospendere la terapia con ICI e di somministrare steroidi ad alte dosi (metilprednisolone 1 mg/kg/die) in combinazione o meno con colchicina, nonché di eseguire la pericardiocentesi in caso di tamponamento cardiaco^{624,625}. Nei casi di pericardite refrattaria devono essere presi in considerazione i farmaci immunosoppressori. In assenza di complicanze, la terapia con ICI può non essere interrotta e può essere preso in considerazione il trattamento con colchicina o farmaci antinfiammatori non steroidei^{326,444}. Nei pazienti nei quali sia necessario sospendere la somministrazione degli ICI, l'opportunità o meno di riprendere la terapia deve essere discussa in TMD dopo la risoluzione della malattia pericardica e sotto stretto monitoraggio.

6.10.2. Versamento pericardico

Il versamento pericardico costituisce spesso un reperto accidentale nei pazienti oncologici ed è imputabile alla terapia antitumorale in meno del 30% dei casi, anche se tale percentuale sembrerebbe destinata ad aumentare con l'utilizzo sempre più frequente della terapia con ICI. La presenza di versamento pericardico correlato a tumori maligni in seguito ad invasione diretta (polmone, esofago, mammella) o metastatica (neoplasie ematologiche, ovariche, melanoma) o ad ostruzione linfonodale si associa generalmente ad una prognosi infausta.

La presentazione clinica dipende dall'entità e dalla velocità di espansione del versamento⁴⁴⁴. I versamenti pericardici maligni si riscontrano in oltre il 30% dei pazienti con tamponamento cardiaco⁶²⁶ e generalmente si sviluppano lentamente, risultando di dimensioni più ampie al momento della diagnosi rispetto ai versamenti pericardici non correlati a patologie tumorali maligne. La gestione consiste nell'identificare la causa e nel valutare le ripercussioni emodinamiche. Versamenti di piccole e medie dimensioni (>4 e >20 mm) possono essere monitorati effettuando ripetute valutazioni a 7-14 giorni dalla diagnosi iniziale e ad intervalli di 4-6 settimane successivamente^{444,627}. Nei pazienti instabili con segni di tamponamento, allo scopo di ridurre al minimo le potenziali complicanze è da prediligere l'esecuzione immediata della pericardiocentesi percutanea guidata dall'ecocardiografia rispetto alla pericardiotomia chirurgica⁶²⁸. Nei pazienti con tamponamento cardiaco dovuto a versamento pericardico maligno, la colchicina può rivelarsi utile per migliorare l'outcome clinico e ridurre la necessità di ripetuti interventi⁶²³. Il drenaggio del versamento pericardico correlato alla terapia con ICI si rende necessario in rari casi⁶²⁹ e deve essere preso in considerazione il trattamento con corticosteroidi⁶³⁰. L'instillazione intrapericardica di agenti citostatici/sclerosanti, la colchicina⁶²³ e l'irradiazione per tumori responsivi alla RT possono contribuire a ridurre il rischio di recidiva dopo il drenaggio. La creazione di una finestra pleuropericardica o pleuroperitoneale con pericardiotomia con palloncino o chirurgica deve essere presa in considerazione in caso di versamenti pericardici maligni ricorrenti dopo pericardiocentesi d'emergenza⁴⁴⁴.

Una finestra pericardica chirurgica deve essere presa in considerazione quando non sia possibile adottare l'approccio percutaneo, come anche nei pazienti stabili con versamento pericardico maligno di ampie dimensioni (≥ 20 mm) o in rapida espansione prima dello sviluppo di tamponamento cardiaco.

Tabella 38 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione delle malattie del pericardio nei pazienti in terapia antitumorale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Approccio generale		
Per la diagnosi e la gestione della pericardite acuta nei pazienti oncologici si raccomanda di attenersi alle linee guida ESC 2015 sulla diagnosi e il trattamento delle malattie del pericardio e di valutare in team multidisciplinare l'opportunità o meno di interrompere la terapia antitumorale ⁴⁴⁴ .	I	C
Qualora l'approccio percutaneo non sia fattibile o nei casi di ricorrente versamento pericardico maligno deve essere presa in considerazione la creazione di una finestra pericardica per via chirurgica.	IIa	C
Per prevenire eventuali recidive può essere presa in considerazione l'instillazione intrapericardica di farmaci citostatici o sclerosanti.	IIb	C
Diagnosi e gestione della pericardite correlata alla terapia con ICI		
Per confermare la diagnosi, valutare le conseguenze emodinamiche della malattia del pericardio ed escludere la presenza di concomitante miocardite si raccomanda di utilizzare le tecniche di imaging CV multimodale (ecocardiografia, RMC $\pm$ TC), di eseguire un ECG e di determinare i livelli dei biomarcatori cardiaci.	I	C
Nei pazienti con pericardite correlata alla terapia con ICI si raccomanda la somministrazione di prednisolone e colchicina ^{326,624,625,630} .	I	C
Nei pazienti con diagnosi accertata di pericardite correlata alla terapia con ICI che presentano versamento pericardico moderato-severo si raccomanda di interrompere il trattamento con ICI.	I	C
Prima di riprendere la terapia con ICI si raccomanda di valutarne l'opportunità in team multidisciplinare.	I	C

CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; ESC, Società Europea di Cardiologia; ICI, inibitori del checkpoint immunitario; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TC, tomografia computerizzata.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

7. VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE DOPO COMPLETAMENTO DELLA TERAPIA ANTITUMORALE

7.1. Valutazione cardiovascolare nei primi 12 mesi dal completamento della terapia antitumorale cardiotossica

La valutazione del rischio CV a fine trattamento si estende ai primi 12 mesi dopo l'ultima somministrazione della terapia antitumorale cardiotossica. Le raccomandazioni riportate qui di seguito attengono ai pazienti nei quali la terapia è stata completata con successo con una buona prognosi a lungo

termine, mentre non sono indicate per i pazienti nei quali la terapia antitumorale è stata interrotta a causa della progressione del cancro e con prognosi sfavorevole, né per i pazienti nei quali è indicata l'assistenza di fine vita. Per quei pazienti oncologici che proseguono la terapia antitumorale a lungo termine, come alcune donne affette da BC invasivo precoce positivo al recettore degli estrogeni, la valutazione del rischio a fine trattamento è da intendersi dal momento dell'ultima dose di antracicline o trastuzumab.

Dopo completamento della terapia antitumorale cardiottossica, i pazienti ad alto rischio vengono identificati sulla base delle caratteristiche cliniche, della storia di CTR-CVT in corso di trattamento e del riscontro di elevati biomarker cardiaci e/o di anomalie all'imaging CV durante il follow-up^{53,54,92}. I livelli sierici dei biomarker cardiaci (PN e cTn) sono utili in quanto dotati di un elevato valore predittivo negativo per futuri eventi CV^{197,631}. In uno studio prospettico su 2625 pazienti oncologici adulti che ha valutato la FEVS dopo chemioterapia con antracicline, l'incidenza complessiva di CTRCD è risultata del 9%, con il 98% dei casi identificato nei primi 12 mesi dal termine della chemioterapia e con un tempo mediano dalla chemioterapia al riscontro di CTRCD di 3.5 mesi (range interquartile 3-6 mesi)²⁰⁸. La risposta al trattamento con ACE-I è andata progressivamente diminuendo con il protrarsi del tempo trascorso tra la fine della chemioterapia e il rilevamento di CTRCD e nei pazienti

in cui il trattamento è stato ritardato di oltre 6 mesi non è stato osservato un recupero completo della FEVS⁴²⁵.

Dopo completamento della chemioterapia con antracicline, nella valutazione di fine trattamento deve essere presa in considerazione la misurazione della cTn, in quanto il riscontro di elevati livelli di cTnI identifica i pazienti a rischio di disfunzione cardiaca che possono trarre beneficio dalla protezione CV⁴. Si raccomanda di educare i pazienti con cancro in merito alla possibilità di un aumentato rischio di MCV e di supportarli nell'adottare uno stile di vita salutare. Inoltre, i CS devono essere esortati a segnalare tempestivamente i primi segni e sintomi di possibili MCV e ad informare il team medico circa le terapie antitumorali cardiottossiche a cui sono stati sottoposti in precedenza. Nei CS, i FRCV, come l'ipertensione, il DM e le dislipidemie, sono correlati al rischio di futuri eventi CV e devono essere ben controllati dopo il completamento della terapia antitumorale^{31,632,633}.

7.2. Quali sopravvissuti al cancro necessitano di sorveglianza cardiovascolare nel primo anno post-trattamento oncologico?

La valutazione del rischio a fine trattamento consente di identificare i pazienti ad alto rischio sopravvissuti al cancro che devono essere sottoposti a sorveglianza CV a lungo termine secondo i seguenti criteri (Tabella 10):

Tabella 10. Fattori di rischio per lo sviluppo futuro di malattia cardiovascolare alla valutazione del rischio cardiovascolare post-trattamento oncologico.

Condizioni ad alto rischio
Rischio alto o molto alto di tossicità CV al basale secondo il sistema di valutazione HFA-ICOS
Trattamenti oncologici specifici risultati associati ad elevato rischio di complicanze CV a lungo termine ^a :
Doxorubicina ^b ≥ 250 mg/m ²
RT > 15 Gy MHD ^c
Combinazione di doxorubicina ^b ≥ 100 mg/m ² e RT 5-15 Gy MHD ^d
Pazienti ad alto rischio sottoposti a HSCT ^e
CTR-CVT moderata o severa in corso di terapia antitumorale (in particolare CTRCD), miocardite correlata alla terapia con ICI, aritmie cardiache, grave tossicità vascolare (SCA, ictus, PVD)
Sintomi CV di nuova insorgenza o nuove alterazioni asintomatiche all'esame ecocardiografico e/o elevati livelli sierici dei biomarker cardiaci alla valutazione di fine trattamento

CTRCD, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; CTR-CVT, tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; GVHD, malattia del trapianto contro l'ospite; Gy, Gray; HFA, Heart Failure Association; HSCT, trapianto di cellule staminali ematopoietiche; ICI, inibitori del checkpoint immunitario; ICOS, International Cardio-Oncology Society; MCV, malattia cardiovascolare; MHD, dose cardiaca media; PVD, vasculopatia periferica; RT, radioterapia; SCA, sindrome coronarica acuta.

^aSi raccomanda la categorizzazione del rischio indotto dalla RT sulla base della MHD invece che sul dosaggio prescritto, in quanto quest'ultimo non consente un'accurata quantificazione dell'esposizione cardiaca alle radiazioni. In base alla distribuzione della dose e all'esposizione di particolari sottostrutture cardiache (nonché ai fattori di rischio clinici), il team incaricato del trattamento può ritenere di dover classificare il paziente in una categoria di rischio superiore. Inoltre, un paziente può venire classificato in una categoria di rischio inferiore quando solamente una minima parte del cuore è esposta ad una dose prescritta di radiazioni relativamente elevata (cioè radiazioni circoscritte alla mammella sinistra o alla regione toracica sinistra).

^bOppure farmaco equivalente.

^cOppure RT prescritta alla dose ≥ 35 Gy con irradiazione cardiaca quando non sia disponibile la MHD.

^dOppure RT prescritta alla dose di 15-34 Gy con irradiazione cardiaca quando non sia disponibile la MHD.

^ePazienti ad alto rischio sottoposti a HSCT: HSCT allogenico; MCV preesistente o FRCV multipli non controllati; storia di trattamento oncologico (irradiazione mediastinica o a mantello, agenti alchilanti, doxorubicina > 250 mg/m² o equivalente); regimi di condizionamento (irradiazione corporea totale, agenti alchilanti); sviluppo di GVHD.

1. Rischio basale alto o molto alto in base al sistema di valutazione del rischio HFA-ICOS¹² (Sezione 4).
2. Terapia antitumorale cardiotossica con elevato rischio di complicanze CV a lungo termine^{7,21} (Sezione 8).
3. CTR-CVT moderata o severa diagnosticata in corso di trattamento oncologico (Tabella 3)⁶⁸.
4. Nuove anomalie della funzione cardiaca rilevate all'ecocardiografia, nuova elevazione dei livelli sierici dei biomarker cardiaci o nuovi sintomi CV rilevati alla valutazione di fine terapia (3-12 mesi post-trattamento)^{68,208}.

Il timing della prima valutazione CV dopo terapia antitumorale cardiotossica dipende dal rischio evidenziato alla valutazione CV basale, dal tipo di trattamento antitumorale e dal riscontro di CTR-CVT in corso di trattamento.

Nei pazienti asintomatici ad alto rischio (Tabella 10) si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico e la determinazione dei biomarker cardiaci a 3 e 12 mesi dal completamento della terapia antitumorale^{53,54,59,61,68,148,208,425}. Nei pazienti asintomatici a rischio moderato (secondo la stratificazione del rischio di tossicità CV al basale) deve essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico e la determinazione dei biomarker cardiaci entro i primi 12 mesi dal completamento della terapia antitumorale^{53,54,59,61,68,148,208}. Nei pazienti asintomatici a basso rischio (secondo la stratificazione del rischio di tossicità CV al basale) può essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico e la determinazione dei biomarker cardiaci entro i primi 12 mesi dal completamento della terapia antitumorale⁶³⁴.

Tutti i pazienti in terapia CV (con ACE-I/ARB/inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina, beta-blocanti, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2, antipertensivi, antiaritmici, antiaggreganti, statine) per qualsiasi forma di CTR-CVT (soprattutto CTRCD) devono essere sottoposti a valutazione clinica, ECG, esame ecocardiografico e dosaggio dei biomarker cardiaci (in caso di potenziale rischio di disfunzione sistolica VS/SC) a 3, 6 e 12 mesi dal completamento del trattamento antitumorale. Nei pazienti oncologici con SC o altre forme di CTR-CVT, l'approccio alle cure palliative e di fine vita, da discutere in TMD, deve essere focalizzato sul sollievo dei sintomi secondo quanto indicato nelle linee guida generali ESC.

7.3. Gestione della disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale alla valutazione di fine trattamento

Durante la valutazione di fine trattamento si raccomanda di rivedere i farmaci cardioprotettivi iniziati durante la terapia antitumorale per il trattamento della CTRCD (Figura 37). In pazienti selezionati con CTRCD asintomatica lieve o moderata nei quali si osservi un recupero completo della funzione cardiaca con normali reperti all'ETT e livelli sierici dei biomarker cardiaci nella norma, deve essere valutata in TMD la possibilità di svezamento dai farmaci CV. Ciò attiene più frequentemente ai pazienti che hanno sviluppato CTRCD asintomatica lieve o moderata in seguito a trattamento con trastuzumab, in particolare nelle pazienti giovani sopravvissute a BC HER2+ che non sono state esposte a chemioterapia con antracicline. Nei pazienti con pregressa CTRCD nei quali sia stata interrotta la terapia CV si raccomanda di eseguire un'ulteriore valutazione della funzione cardiaca con

ETT e determinazione dei biomarker cardiaci per verificare l'assenza di eventuali alterazioni.

La prosecuzione del trattamento CV a lungo termine è generalmente raccomandata nei pazienti con CTRCD sintomatica moderato-severa o asintomatica severa in ragione dell'elevata incidenza di SC recidivante. Il trattamento a lungo termine è raccomandato anche nei CS con CTRCD lieve o moderata nei quali non si osservi un completo recupero della funzione VS alla valutazione di fine terapia (Figura 37).

7.4. Test da sforzo cardiopolmonare e funzionalità cardiorespiratoria alla valutazione di fine trattamento

La compromissione della CRF rappresenta un forte predittore di outcome dopo trattamento oncologico, nonché un obiettivo di intervento nei CS. Una ridotta CRF si associa ad una scarsa qualità di vita, ad un aumento della morbidità, ad una ridotta tolleranza all'esercizio fisico e ad uno sfavorevole profilo di rischio per MCV, nonché rappresenta un forte fattore predittivo indipendente di mortalità per tutte le cause e correlata al cancro e di mortalità correlata a MCV nei CS^{119,120}. Evidenze recenti indicano che nei CS il rischio di mortalità correlata a MCV si riduce del 14% per ogni incremento della CRF di 1 equivalente metabolico (3.5 ml O₂/kg/min)¹²⁰.

Il CPET può essere preso in considerazione nei CS che presentano limitazioni all'esercizio fisico e che possono trarre un beneficio sostanziale dalla riabilitazione cardiaca. I pazienti eleggibili sono quelli che sono stati sottoposti a chemioterapia con antracicline ad alte dosi e/o volume di RT includente il cuore ad elevato rischio di tossicità CV al basale, che hanno sviluppato CTRCD durante la terapia antitumorale o nei quali sono state riscontrate nuove anomalie della funzione VS alla valutazione di fine terapia¹¹. Il CPET può rappresentare uno strumento oggettivo nel diagnosticare una ridotta capacità di esercizio e nell'identificare le cause CV vs quelle non CV⁶³⁵.

7.5. Ruolo della riabilitazione cardiaca

L'esercizio fisico rappresenta una potente terapia multi-target volta a prevenire e trattare molteplici meccanismi concorrenti di CTR-CVT nei CS, come la compromissione della CRF, il danno CV⁶³⁶ ed i FRCV preesistenti o di nuovo riscontro¹³⁷. La prescrizione dell'attività fisica contribuisce ad implementare esercizi terapeutici individualizzati in base al livello di forma fisica di ciascun paziente con progressione sistematica nell'ottica di ottimizzare l'adattamento fisiologico⁶³⁷. Le evidenze attuali dimostrano che la terapia fisica eseguita sotto supervisione (compreso l'allenamento a intervalli ad alta intensità [HIIT]) è sicura e ben tollerata⁶³⁸, attenua il rischio di CTR-CVT e migliora la CRF. Inoltre, nei pazienti oncologici l'allenamento HIIT determina una riduzione dei FRCV⁴⁶⁰ e del rischio CV⁶³⁹ sia nella fase pretrattamento che in corso di trattamento e post-trattamento. I benefici correlati all'allenamento HIIT sulla CRF, sulla pratica dell'attività fisica, sull'affaticamento e sulla qualità di vita persistono per mesi dopo l'intervento^{640,641}. L'allenamento HIIT può non essere perseguibile nei pazienti anziani e fragili⁶⁴². Attualmente sono in fase di sviluppo programmi dedicati di riabilitazione cardio-oncologica¹¹.

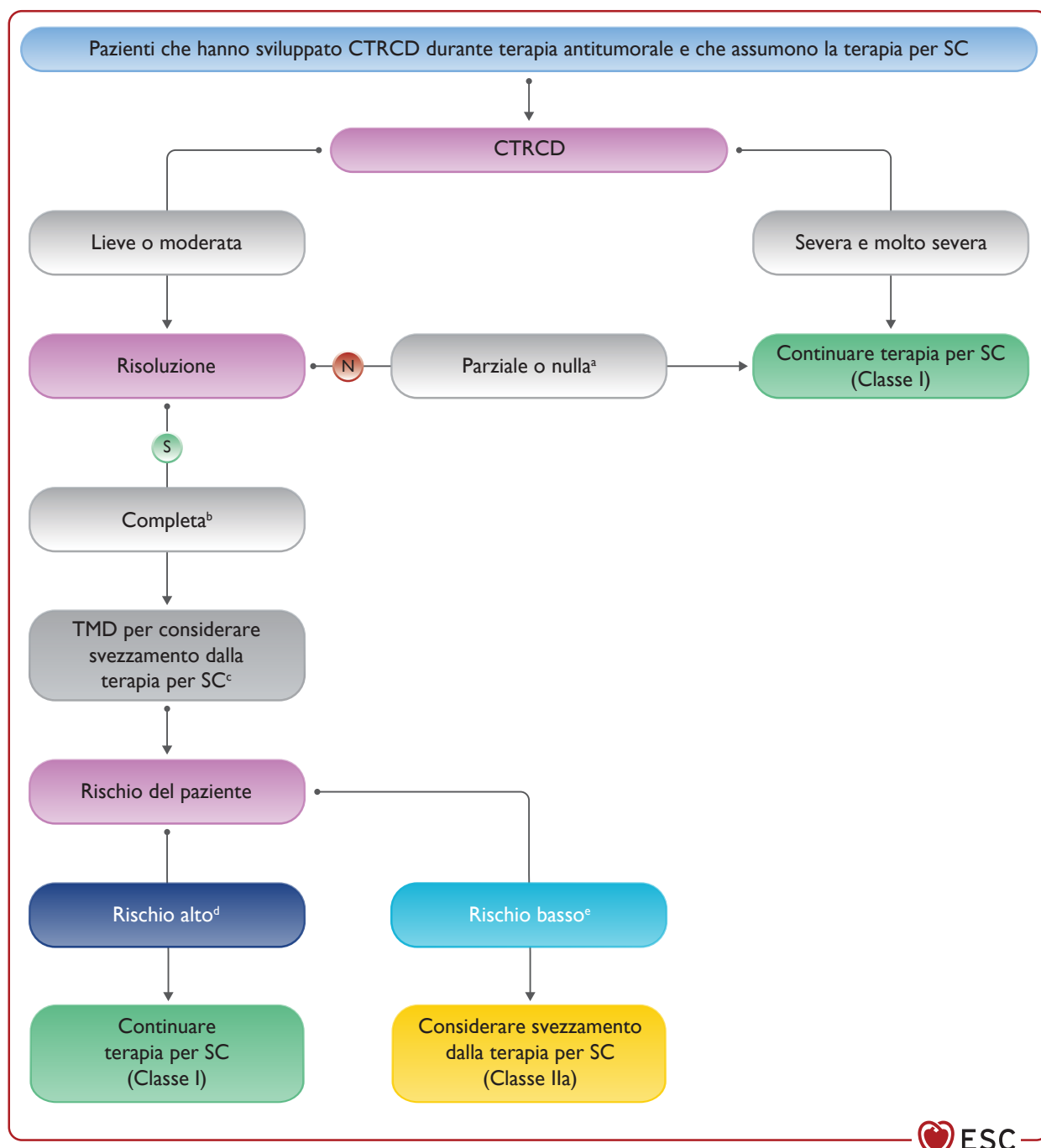


Figura 37. Gestione della disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale dopo completamento del trattamento oncologico.

CTRC, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GLS, strain longitudinale globale; HFA, Heart Failure Association; ICOS, International Cardio-Oncology Society; N, no; S, sì; SC, scompenso cardiaco; TMD, team multidisciplinare; VS, ventricolare sinistra.

^a**Risoluzione parziale o nulla:** pazienti che non soddisfano alcun criterio di risoluzione completa. ^b**Risoluzione completa:** assenza di segni o sintomi di SC + FEVS $\geq 50\%$ + GLS nel range di normalità o analogo ai valori basali + livelli sierici dei biomarker cardiaci nella norma o analoghi ai valori basali. ^c**La traiettoria della CTRC** di ciascun paziente è unica e dinamica, di conseguenza la decisione di sospendere la terapia per lo SC deve essere discussa in TMD tenendo conto degli aspetti fondamentali che contribuiscono a stratificare il paziente nella categoria ad alto o basso rischio. Gli **aspetti fondamentali da considerare nella discussione in TMD** sono: la valutazione del rischio di tossicità CV al basale mediante il sistema HFA-ICOS, indicazioni preesistenti a terapia farmacologica CV, la classe del trattamento oncologico (generalmente reversibile vs generalmente irreversibile), l'entità e la durata della CTRC prima della risoluzione, l'intensità della terapia per lo SC necessaria ai fini della normalizzazione della funzione VS, storia familiare di cardiomiopia o portatore noto del gene della cardiomiopia (vedi Sezione 4.8). ^dVedi Tabella 10. ^e**Caratteristiche dei pazienti a basso rischio:** rischio di tossicità CV moderato-basso al basale (secondo la valutazione del rischio HFA-ICOS), nessuna indicazione preesistente a terapia farmacologica CV, terapia antitumorale associata generalmente a danno miocardico reversibile, CTRC lieve/asintomatica, recupero precoce della funzione cardiaca (3-6 mesi) dopo trattamento dello SC, assenza di storia familiare di cardiomiopia.

Tabella 39 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione del rischio cardiovascolare dopo completamento della terapia antitumorale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di educare e supportare i pazienti oncologici affinché adottino uno stile di vita salutare ^c .	I	C
Si raccomanda di educare i pazienti oncologici su come riconoscere i primi segni e sintomi di MCV.	I	C
Si raccomanda di valutare i FRCV nei primi 12 mesi dalla fine del trattamento oncologico ^{c12,22,31,632,643} e successivamente secondo quanto indicato nelle linee guida ESC 2021 sulla prevenzione delle MCV nella pratica clinica ¹⁹ .	I	B
Nei pazienti asintomatici ad alto rischio ^d si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico e la determinazione dei livelli sierici dei biomarker cardiaci dopo 3 e 12 mesi dal completamento della terapia antitumorale ^{53,54,59,61,68,148,208,425} .	I	B
Nei pazienti asintomatici a rischio moderato ^e deve essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico e la determinazione dei livelli sierici dei biomarker cardiaci entro 1 anno dal completamento della terapia antitumorale ^{53,54,59,61,68,148,208} .	IIa	B
Nei pazienti asintomatici a basso rischio ^e può essere preso in considerazione di eseguire un esame ecocardiografico e la determinazione dei livelli sierici dei biomarker cardiaci entro 1 anno dal completamento della terapia antitumorale ⁶³⁴ .	IIb	C
Nei pazienti oncologici con sintomi cardiaci di nuova insorgenza o nuove alterazioni asintomatiche all'esame ecocardiografico e/o elevati livelli sierici dei biomarker cardiaci alla valutazione di fine trattamento si raccomanda l'invio a visita specialistica cardiologica ^{f11} .	I	C
In pazienti selezionati con persistente intolleranza allo sforzo dopo 12 mesi dalla fine del trattamento antitumorale ma che presentano reperti ecocardiografici a riposo e livelli dei biomarker cardiaci nella norma può essere preso in considerazione di eseguire l'ecocardiografia da sforzo e/o il CPET.	IIb	C
Nei CS ad alto rischio CV deve essere presa in considerazione una riabilitazione cardiaca mirata ⁶³⁸⁻⁶⁴⁰ .	IIa	B
Nei pazienti che hanno sviluppato CTRCD durante terapia antitumorale si raccomanda di proseguire la terapia CV a lungo termine.	I	C
Nei pazienti che hanno sviluppato ipertensione da TKI durante terapia antitumorale si raccomanda di ottimizzare il follow-up e il trattamento CV ^{644,645} .	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti che hanno sviluppato tossicità vascolari durante terapia antitumorale si raccomanda di ottimizzare il follow-up e il trattamento CV ^{10,237} .	I	C
Nei pazienti che hanno sviluppato un prolungamento del QT o LQTS durante terapia antitumorale si raccomanda di eseguire l'ECG nel follow-up ⁶⁴⁶ .	I	C

CPET, test da sforzo cardiopolmonare; CS, sopravvissuti al cancro; CTRCD, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; ECG, elettrocardiogramma; ESC, Società Europea di Cardiologia; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; LQTS, sindrome del QT lungo; MCV, malattia cardiovascolare; SC, scompenso cardiaco; TKI, inibitori della tirosinchesi

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cIncluso il controllo dell'ipertensione, DM e dislipidemia, cessazione del fumo, calo ponderale in caso di obesità e un'adeguata quantità di attività fisica.

^dPazienti ad alto rischio: vedi Tabella 10.

^ePazienti a rischio moderato-basso: in base alla stratificazione del rischio di tossicità CV al basale.

^fSe possibile, si raccomanda di indirizzare il paziente al cardio-oncologo o, in alternativa, ad uno specialista cardiologo esperto nella gestione delle MCV nei pazienti oncologici.

8. FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE E COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI CRONICHE NEI SOPRAVVISSUTI AL CANCRO

8.1. Sopravvissuti al cancro

8.1.1. Adulti sopravvissuti al cancro in età pediatrica e adolescenziale

Il numero di bambini e di adolescenti sopravvissuti al cancro è aumentato in maniera significativa negli ultimi decenni, raggiungendo tassi di sopravvivenza a 5 anni di oltre l'80%⁶⁴⁷, ma gli effetti a lungo termine sulla salute di questa popolazione sempre più ampia sono motivo di grande preoccupazione⁶⁴⁸. Lo sviluppo di CTR-CVT a seguito del trattamento con antracicline, mitoxantrone e/o RT toracica può manifestarsi come CTRCD ma anche come VHD, CAD, aritmie, disfunzione autonoma, malattia pericardica o mortalità CV prematura, a seconda del tipo di trattamento cardiotossico^{643,649}.

La CTRCD rappresenta uno degli effetti tardivi più frequenti nei pazienti sopravvissuti al cancro in età pediatrica che sono stati sottoposti a trattamento antitumorale cardiotossico e contribuisce alla significativa morbidità e mortalità non correlate al cancro osservate più avanti negli anni⁶⁵⁰. L'incidenza cumulativa di CTRCD varia in base ai criteri diagnostici applicati e alla popolazione studiata, risultando compresa tra il 4.8% e il 10.6% nei soggetti di età 40-45 anni⁶⁵¹. La RT con volume includente il cuore comporta un rischio più elevato di CTRCD e di complicanze valvolari e vascolari⁶⁵².

Negli adulti sopravvissuti al cancro in età pediatrica si raccomanda di eseguire un follow-up secondo quanto delineato dall'International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group⁶⁵³, che prevede la stratificazione del rischio in base alla dose cumulativa totale della chemioterapia con antracicline e alla MHD erogata dalla RT (Tabella 11). Si

Tabella 11. Categorie di rischio negli adulti asintomatici sopravvissuti al cancro in età pediatrica o adolescenziale.

Categoria di rischio	Dose di RT ^a (Gy MHD)	Dose cumulativa totale di doxorubicina ^b (mg/m ²)	Terapia combinata	
			Dose di RT ^a (Gy MHD)	Dose cumulativa totale di doxorubicina ^b (mg/m ²)
Rischio molto alto	>25 ^c	≥400	>15 ^c	≥100
Rischio alto	>15-25 ^c	250-399	5-15 ^d	≥100
Rischio moderato	5-15 ^d	100-249	<5 ^e	≥100
Rischio basso	<5 ^e	<100	–	

Gy, Gray; MHD, dose cardiaca media; RT, radioterapia.

^aSi raccomanda la categorizzazione del rischio indotto dalla RT sulla base della MHD invece che sul dosaggio prescritto, in quanto quest'ultimo non consente un'accurata quantificazione dell'esposizione cardiaca alle radiazioni. In base alla distribuzione della dose e all'esposizione di particolari sottostrutture cardiache (nonché ai fattori di rischio clinici), il team incaricato del trattamento può ritenere di dover classificare il paziente in una categoria di rischio superiore. Inoltre, un paziente può venire classificato in una categoria di rischio inferiore quando solamente una minima parte del cuore è esposta ad una dose prescritta di radiazioni relativamente elevata.

^bOppure farmaco equivalente.

^cOppure RT prescritta alla dose ≥35 Gy con irradiazione cardiaca quando non sia disponibile la MHD. Da sottolineare che in questo caso le scarse informazioni sull'esposizione cardiaca non consentono di distinguere la categoria di alto rischio da quella di rischio molto alto.

^dOppure RT prescritta alla dose di 15-34 Gy con irradiazione cardiaca quando non sia disponibile la MHD.

^eOppure RT prescritta alla dose <15 Gy con irradiazione cardiaca quando non sia disponibile la MHD.

raccomanda di valutare ogni 12 mesi i FRCV e di predisporre interventi educazionali volti a promuovere l'adozione di uno stile di vita salutare. La valutazione CV mediante ETT, la cui frequenza è dettata dal livello di rischio, deve essere presa in considerazione ogni 5 anni nei pazienti adulti sopravvissuti al cancro in età pediatrica e adolescenziale a rischio moderato e ogni 2 anni in quelli ad alto rischio. Una recente analisi retrospettiva ha dimostrato che la quantificazione della FEVS a distanza di oltre 5 anni dalla diagnosi di cancro contribuisce a migliorare la stratificazione del rischio a lungo termine nei pazienti sopravvissuti al cancro in età pediatrica. Una FEVS compresa tra 40-49% risulta associata a un rischio quasi 8 volte superiore per valori di FEVS <40% a 10 anni di follow-up rispetto ai pazienti con FEVS conservata (≥50%)⁶⁵⁴. Nei CS ad alto rischio si raccomandano programmi di sorveglianza da attuare nel corso dell'intera vita⁷.

Tabella 40 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la sorveglianza cardiovascolare negli adulti asintomatici sopravvissuti al cancro in età pediatrica e adolescenziale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di educare gli adulti sopravvissuti al cancro in età pediatrica e adolescenziale trattati con antracicline, mitoxantrone e/o con volume di RT includente il cuore, nonché i loro operatori sanitari, relativamente al fatto che sono a più alto rischio CV ⁶⁵⁵⁻⁶⁵⁷ .	I	B
Negli adulti sopravvissuti al cancro in età pediatrica e adolescenziale trattati con antracicline, mitoxantrone e/o con volume di RT includente il cuore si raccomanda uno screening annuale per i FRCV modificabili ⁶ .	I	C
Nelle pazienti adulte sopravvissute al cancro in età pediatrica e adolescenziale si raccomanda una valutazione CV ^d prima di intraprendere una gravidanza o nel corso del primo trimestre.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Negli adulti ad alto rischio sopravvissuti al cancro in età pediatrica e adolescenziale ^e deve essere preso in considerazione di eseguire la sorveglianza ecocardiografica ogni 2 anni ⁷ .	Ila	B
Negli adulti a rischio moderato sopravvissuti al cancro in età pediatrica e adolescenziale ^e deve essere preso in considerazione di eseguire la sorveglianza ecocardiografica ogni 5 anni ^{7,654} .	Ila	B

CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; HbA1c, emoglobina glicata; PA, pressione arteriosa; RT, radioterapia.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cObesità, stile di vita sedentario, fumo, alcool, alimentazione non salutare, dislipidemia, ipertensione, DM.

^dPA, profilo lipidico, glicemia a digiuno, HbA1c, ECG e ETT.

^eVedi Tabella 11.

8.1.2. Adulti sopravvissuti cancro

L'assistenza a lungo termine ai CS è un ambito di ricerca che si sta evolvendo. Nel corso della loro vita, molti CS andranno incontro ad alcuni effetti tardivi correlati al cancro e al trattamento, come la CTR-CVT, che oltre ad avere un impatto sul loro stato di salute fisica e psicosociale, potrebbero anche influire negativamente sull'aspettativa di vita e sulla qualità di vita. Questo aspetto è particolarmente rilevante per alcune forme di tumore, quando il rischio di MCV, in particolare il rischio di CTRCD, è superiore al rischio di mortalità correlata al cancro^{658,659}. Il rischio di malattie cardiache fatali è di oltre 2 volte più elevato nei pazienti sopravvissuti ad alcuni tumori solidi e a linfoma rispetto alla popolazione generale⁶⁶⁰⁻⁶⁶².

La valutazione del rischio CV a fine trattamento (Sezione 7) consente di identificare i CS nei quali è opportuno un follow-up cardiologico a lungo termine da protrarsi oltre i primi 12 mesi dal completamento del trattamento antitumorale. I CS asintomatici che presentano alterazioni nuove o persistenti alla valutazione di fine terapia devono essere classificati ad

alto rischio per futuri eventi CV e necessitano di una sorveglianza a lungo termine.

Determinati trattamenti antitumorali, come la chemioterapia con antracicline e volume di RT includente il cuore, comportano il più alto rischio di tossicità CV a lungo termine. La tossicità CV progressiva correlata alla RT si sviluppa generalmente 5-10 anni dopo il trattamento iniziale e può portare allo sviluppo di CAD e SC con un'incidenza fino a 6 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Un aumento della mortalità CV rispetto alla popolazione generale è stato attribuito alla cardiopatia associata alla RT nei pazienti con linfoma di Hodgkin, linfoma non Hodgkin, BC o carcinoma polmonare⁶⁶³⁻⁶⁶⁵. L'incidenza e la progressione delle complicanze CV correlate all'esposizione alle radiazioni dipendono dalla dose irradiata al tessuto CV, dalle concomitanti terapie antitumorali e dalle caratteristiche del paziente, come MCV preesistente, FRCV ed età^{389,400}.

Complicanze CV tardive sono state osservate anche nei CS che sono stati sottoposti a HSCT, con un'incidenza di SC

nelle donne che raggiunge il 14.5% a distanza di 15 anni dal trapianto. I fattori di rischio per MCV dopo HSCT comprendono l'età, la dose di antracicline, l'esposizione alle radiazioni toraciche, l'ipertensione, il DM e il fumo⁶⁶⁶.

La sorveglianza con follow-up a lungo termine deve basarsi sul rischio di tossicità CV (Tabella 12) e prevede l'educazione del paziente e l'ottimizzazione dei FRCV. In tutti i CS adulti si raccomanda una valutazione clinica annuale del rischio CV allo scopo di ottimizzare il controllo dei FRCV, promuovere uno stile di vita sano e monitorare i sintomi, eventualmente in collaborazione con il medico di medicina generale o con uno specialista in medicina CV esperto nella gestione dei FRCV. I CS che sono a rischio alto o molto alto di sviluppare MCV possono essere suddivisi tra quelli ad alto rischio precoce (entro 5 anni dal completamento della terapia antitumorale) e quelli ad alto rischio tardivo (> 30 anni dal completamento del trattamento). Il timing e la frequenza di altri test complementari dipendono dal rischio di CTR-CVT (Figura 38).

Tabella 12. Categorie di rischio negli adulti asintomatici sopravvissuti al cancro.

Categoria di rischio ^a	Caratteristiche del paziente
Rischio molto alto	- Rischio di tossicità CV basale molto alto pre-trattamento - Doxorubicina^b ≥ 400 mg/m² - RT >25 Gy MHD^c - RT >15-25 Gy MHD^c + doxorubicina^b ≥ 100 mg/m²
Rischio alto precoce (<5 anni post-terapia)	- Rischio di tossicità CV basale alto - CTRCD moderato-severa sintomatica o asintomatica durante trattamento - Doxorubicina^b 250-399 mg/m² - HSCT ad alto rischio
Categoria di rischio^a	Caratteristiche del paziente
Rischio alto tardivo	- RT >15-25 Gy MHD^c - RT >5-15 Gy MHD^e + doxorubicina^b ≥ 100 mg/m² - FRCV scarsamente controllati
Rischio moderato	- Rischio di tossicità CV basale moderato - Doxorubicina^b 100-249 mg/m² - RT 5-15 Gy MHD^e - RT <5 Gy MHD^f + doxorubicina^b ≥ 100 mg/m²
Rischio basso	- Rischio di tossicità CV basale basso e valutazione cardiaca a fine terapia nella norma - CTRCD lieve in corso di terapia antitumorale con risoluzione entro la fine del trattamento - RT <5 Gy MHD^f - Doxorubicina^b <100 mg/m²

CTRCD, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; Gy, Gray; HSCT, trapianto di cellule staminali ematopoietiche; MHD, dose cardiaca media; RT, radioterapia. Voci bibliografiche^{397,399,400,673,674}.

^aSi raccomanda la categorizzazione del rischio indotto dalla RT sulla base della MHD invece che sul dosaggio prescritto, in quanto quest'ultimo non consente un'accurata quantificazione dell'esposizione cardiaca alle radiazioni. In base alla distribuzione della dose e all'esposizione di particolari sottostrutture cardiache (nonché ai fattori di rischio clinici), il team incaricato del trattamento può ritenere di dover classificare il paziente in una categoria di rischio superiore. Inoltre, un paziente può venire classificato in una categoria di rischio inferiore quando solamente una minima parte del cuore è esposta ad una dose prescritta di radiazioni relativamente elevata.

^bOppure farmaco equivalente.

^cOppure RT prescritta alla dose ≥ 35 Gy con volume cardiaco irradiato quando non sia disponibile la MHD. Da sottolineare che in questo caso le scarse informazioni sull'esposizione cardiaca non consentono di distinguere la categoria ad alto rischio da quella di rischio molto alto.

^dPazienti ad alto rischio sottoposti a HSCT: HSCT allogeneico; MCV preesistente o FRCV multipli non controllati; storia di trattamento oncologico (irradiazione mediastinica o a mantello, agenti alchilanti, doxorubicina >250 mg/m² o equivalente); regimi di condizionamento (irradiazione corporea totale, agenti alchilanti); sviluppo di GVHD.

^eOppure RT prescritta alla dose di 15-34 Gy con volume cardiaco irradiato quando non sia disponibile la MHD.

^fOppure RT prescritta alla dose <15 Gy con volume cardiaco irradiato quando non sia disponibile la MHD.

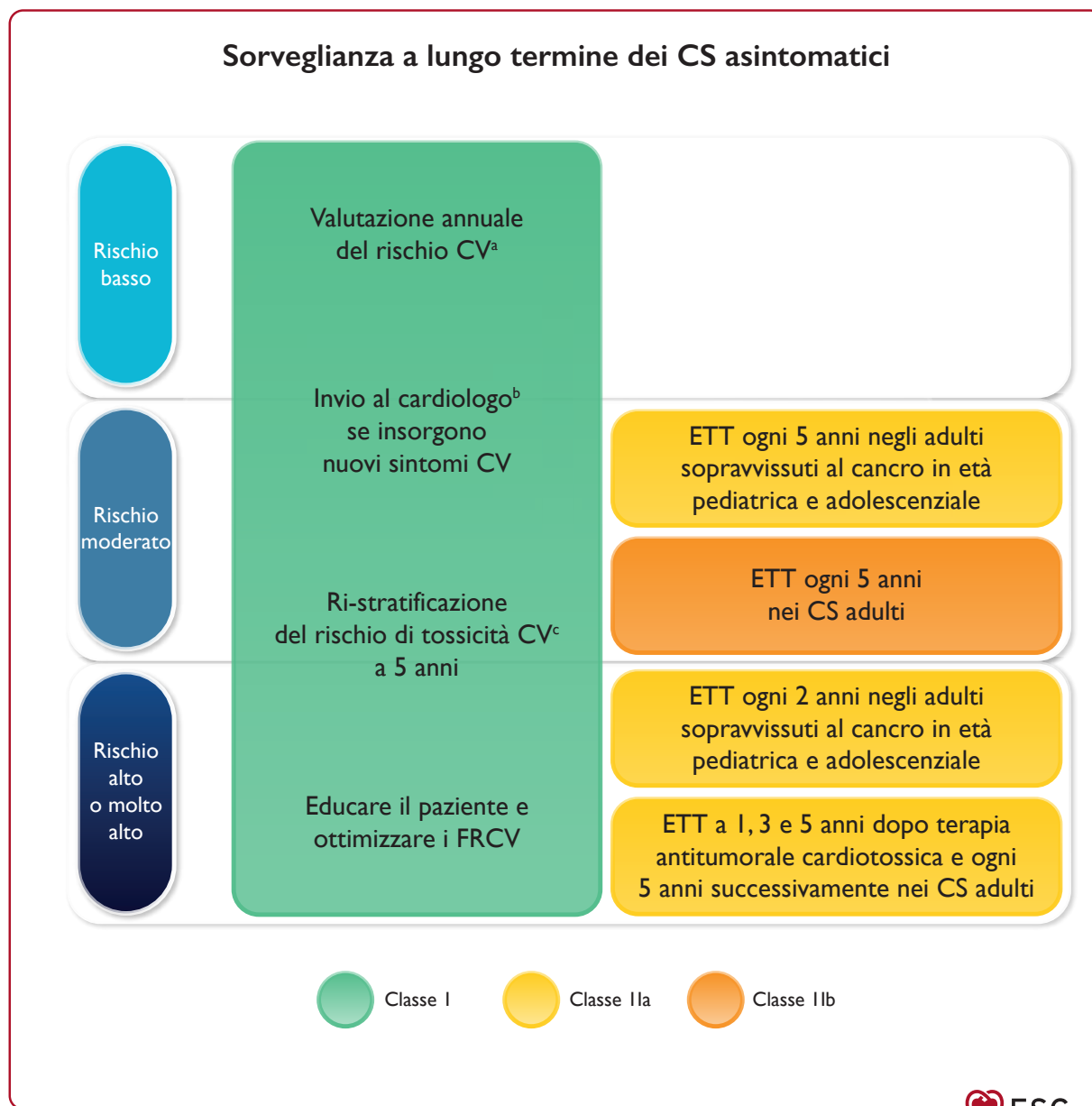


Figura 38. Follow-up a lungo termine nei sopravvissuti al cancro.

CAD, malattia coronarica; CS, sopravvissuti al cancro; CTR-CVT, tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; HbA1c, emoglobina glicata; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; PN, peptidi natriuretici.

^aValutazione clinica, PA, profilo lipidico, HbA1c, ECG, PN. In pazienti selezionati può essere preso in considerazione lo screening non invasivo per CAD e malattia carotidea o renale da eseguire ogni 5-10 anni, a partire dal quinto anno dalla fine della radioterapia.

^bSe possibile, si raccomanda di indirizzare il paziente al cardio-oncologo o, in alternativa, ad uno specialista cardiologo esperto nella gestione delle MCV nei pazienti oncologici.

^cLa ri-stratificazione comprende la valutazione di FRCV e MCV preesistenti o di nuova insorgenza (inclusa la CTR-CVT).

I CS con un rischio basale elevato o molto elevato così come i pazienti con alterazioni della funzione VS alla valutazione di fine terapia sono da ritenersi a rischio precoce alto o molto alto, in particolare nei primi 2 anni^{61,667,668}; pertanto, si raccomanda di eseguire una valutazione CV ogni 12 mesi comprensiva di esame clinico, ECG e misurazione dei PN. Nei CS adulti asintomatici che presentano un rischio precoce alto o molto alto deve essere preso in

considerazione di eseguire un'ETT a 1, 3 e 5 anni dal completamento della terapia antitumorale cardiotossica e successivamente ogni 5 anni.

I CS adulti che sono ad alto rischio tardivo di CTR-CVT (es. giovani adulti con linfoma di Hodgkin o sarcoma che hanno ricevuto un'elevata dose cumulativa totale di antracicline o pazienti sottoposti ad alte dosi di radiazioni con irradiazione del cuore, ad esempio con irradiazione

Tabella 41 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la sorveglianza cardiovascolare negli adulti asintomatici sopravvissuti al cancro

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei CS adulti che sono stati trattati con farmaci antitumorali potenzialmente cardiotossici o con RT ^d si raccomanda una valutazione annuale del rischio CV ^c , comprensiva di ECG e determinazione dei PN, e il controllo dei FRCV ^{631-633,671,672} .	I	B
Allo scopo di pianificare il follow-up a lungo termine si raccomanda di ri-stratificare il rischio di tossicità CV ^e dopo 5 anni dal completamento della terapia.	I	C
Nei CS adulti asintomatici a rischio molto alto o ad alto rischio precoce ^f deve essere preso in considerazione di eseguire un controllo ecocardiografico a 1, 3 e 5 anni dal completamento della terapia antitumorale cardiotossica e ogni 5 anni successivamente.	IIa	C
Nei CS adulti asintomatici ad alto rischio tardivo ^f deve essere preso in considerazione di eseguire un controllo ecocardiografico dopo 5 anni dalla RT con irradiazione del cuore e ogni 5 anni successivamente.	IIa	C
Nei CS adulti asintomatici a rischio moderato ^f può essere preso in considerazione di eseguire un controllo ecocardiografico ogni 5 anni.	IIb	C
Nei pazienti asintomatici che hanno ricevuto una MHD >15 Gy ^d deve essere preso in considerazione lo screening non invasivo per CAD ^g da eseguire ogni 5-10 anni, a partire dal quinto anno dalla fine della RT.	IIa	C
Nei pazienti asintomatici con storia di RT alla testa/collo deve essere presa in considerazione l'ecografia carotidea ogni 5 anni, a partire dal quinto anno dalla fine della RT e ogni 5-10 anni successivamente.	IIa	C
Nei pazienti con storia di RT addominale o pelvica che presentano disfunzione renale e/o ipertensione sistemica deve essere presa in considerazione l'ecografia renale.	IIa	C

CAD, malattia coronarica; CS, sopravvissuti al cancro; CTR-CVT, tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; Gy, Gray; HbA1c, emoglobina glicata; MHD, dose cardiaca media; PA, pressione arteriosa; PN, peptidi natriuretici; RMC, risonanza magnetica cardiaca; RT, radioterapia; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo; TC, tomografia computerizzata.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cValutazione clinica, PA, profilo lipidico, HbA1c.

^dSi raccomanda la categorizzazione del rischio indotto dalla RT sulla base della MHD invece che sul dosaggio prescritto (≥ 35 Gy con irradiazione del cuore se non è disponibile la MHD).

^eLa ri-stratificazione comprende la valutazione di FRCV e MCV preesistenti o di nuova insorgenza (inclusa la CTR-CVT).

^fVedi Tabella 12.

^gEcocardiografia da sforzo, TC cardiaca, RMC da stress, SPECT da stress in base al protocollo locale²³⁴.

a mantello) presentano anche un rischio progressivo di CTRCD^{661,669}; pertanto, si raccomanda di eseguire una valutazione CV ogni 12 mesi comprensiva di esame clinico, ECG e misurazione dei PN a partire da 5 anni dopo la fine del trattamento, a condizione che la valutazione di fine terapia a 12 mesi risulti normale, prendendo in considerazione anche l'ETT ogni 5 anni, nonché lo screening non invasivo per CAD (Sezione 8.3) e malattia carotidea (Sezione 8.5) secondo i protocolli locali⁶⁷⁰.

Non sono noti gli effetti a lungo termine (oltre 10 anni) della CTRCD indotta dal trattamento con trastuzumab o da altre terapie mirate antitumorali (es. TKI). Per questa categoria di CS non vi sono attualmente raccomandazioni per la sorveglianza a vita, a meno che non debba essere prevista per altre indicazioni. Nei CS adulti asintomatici a rischio moderato di CTR-CVT ma con valutazione CV a fine terapia nella norma deve essere presa in considerazione una valutazione CV comprensiva di esame clinico, ECG, ecocardiografia e determinazione dei PN da eseguire ogni 5 anni.

8.2. Disfunzione miocardica e scompenso cardiaco

Il trattamento dello SC nei CS deve attenersi alle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello SC acuto e cronico¹⁴. Nei CS sia sintomatici che asintomatici e nei CS asintomatici che presentano una FEVS <50% alla valutazione CV è raccomandato il trattamento con ACE-I/ARB e/o beta-bloccanti^{14,61,208,675}. Nei CS con CTRCD lieve asintomatica alla valutazione CV (FEVS >50% ma nuova riduzione del GLS e/o elevazione dei livelli sierici dei biomarker cardiaci) può essere preso in considerazione il trattamento con ACE-I/ARB e/o beta-bloccanti.

Tabella 42 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per gli adulti sopravvissuti al cancro che sviluppano disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale a distanza dal completamento della terapia antitumorale cardiotossica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei CS adulti con CTRCD ^c moderata asintomatica è raccomandato il trattamento con ACE-I/ARB e/o beta-bloccanti ^{208,425,675-678} .	I	B
Nei CS adulti con CTRCD ^d lieve asintomatica può essere preso in considerazione il trattamento con ACE-I/ARB e/o beta-bloccanti.	IIb	C

ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; CS, sopravvissuti al cancro; CTRCD, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GLS, strain longitudinale globale.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cNuova riduzione della FEVS di almeno il 10% fino a raggiungere valori compresi tra 40-49% oppure nuova riduzione della FEVS inferiore al 10% fino a raggiungere valori compresi tra 40-49% associati ad una nuova riduzione relativa del GLS di oltre il 15% rispetto al basale o nuova elevazione dei biomarker cardiaci.

^dFEVS $\geq 50\%$ e nuova riduzione relativa del GLS di oltre il 15% rispetto al basale e/o nuova elevazione dei biomarker cardiaci.

8.3. Malattia coronarica

Qualunque distretto vascolare, comprese le arterie coronarie, all'interno del volume di trattamento radioterapico è ad aumentato rischio sia di aterosclerosi accelerata che di vasculopatia correlata alla RT^{173,392}. La RT toracica (es. per il trattamento del linfoma di Hodgkin, del BC in stadio iniziale, del carcinoma polmonare o esofageo, e per alcuni pazienti sottoposti a irradiazione intra-diaframmatica con volume di trattamento che coinvolge l'apice del cuore) comporta un aumentato rischio di CAD. Il periodo di latenza tra la RT e lo sviluppo di CAD varia da pochi anni a diversi decenni, a seconda della presenza o meno di aterosclerosi preesistente e dell'età del paziente al momento della RT. Per i CS di giovane età con una buona prognosi e una lunga aspettativa di vita (es. affetti da BC e linfoma di Hodgkin), ciò costituisce una grave complicanza^{389,390}. Nei pazienti trattati per linfoma di Hodgkin mediastinico è stato riportato un aumentato rischio di CAD come primo evento cardiaco⁴⁰⁰. La CAD indotta dalla RT dipende dalla localizzazione del volume di trattamento, che più frequentemente colpisce il tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore sinistra e l'arteria coronaria destra. La vasculopatia RT-correlata ha un andamento progressivo e all'esame angiografico si rilevano tipicamente lesioni gravi, diffuse, estese e concentriche^{679,680}.

Il rischio e la severità della CAD aumentano in funzione della dose di radiazioni, della quantità di volume esposto, della giovane età al momento del trattamento (<25 anni)³⁹⁰, del tempo trascorso dalla fine del trattamento, del fumo⁴⁰⁰, della presenza di altri classici FRCV, del tipo di sorgente di radiazioni e dei fattori di rischio metabolici concomitanti⁴⁹³. La RT comporta un'accelerazione dell'aterosclerosi preesistente con conseguente aumento del rischio di SCA nei primi 10 anni dal termine del trattamento⁶⁸¹.

I pazienti con CAD indotta dalla RT sottoposti a PCI con impianto di stent metallico o ad angioplastica con palloncino sono ad aumentato rischio di mortalità per tutte le cause e CV⁶⁸²; viceversa, dopo PCI con impianto di stent medicato non sono state riscontrate differenze nella rivascularizzazione della lesione target o nella mortalità cardiaca tra i pazienti con e senza precedente RT toracica⁶⁸³.

Nei pazienti con pregressa RT la rivascularizzazione chirurgica può essere complicata dalla difficile guarigione dei tessuti (cute e sterno), da lesioni indotte dalla RT a carico dell'arteria mammaria interna sinistra e destra, da vasi coronarici target inadeguati e da un maggiore dolore correlato alla sternotomia⁶⁸⁴. Nei CS con CAD indotta dalla RT nei quali viene preso in considerazione l'intervento di BPAC si raccomanda di eseguire una valutazione preoperatoria della vitalità dell'arteria mammaria interna, dell'accesso venoso e della guarigione della ferita sternale. La PCI con impianto di stent medicato, se tecnicamente fattibile, può essere più opportuna rispetto all'intervento di BPAC nei CS con malattia severa del tronco comune o trivasale indotta dalla RT, che presentano un elevato SYNTAX (SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery) score (>22), date le maggiori complicanze associate al BPAC dopo RT mediastinica.

Nei pazienti ad alto rischio che sono stati sottoposti a RT toracica con irradiazione cardiaca deve essere preso in considerazione lo screening per CAD mediante imaging funzionale e/o CCTA a partire da 5 anni dopo la RT^{234,484}. La storia naturale della vasculopatia correlata alla RT è dif-

ferente dall'aterosclerosi e può accelerare rapidamente¹⁷³. L'imaging cardiaco funzionale deve essere preso in considerazione nei CS asintomatici con CAD preesistente o nel caso si riscontrino CAD significativi di nuova insorgenza all'imaging anatomico. Nei pazienti asintomatici con ischemia inducibile secondaria a CAD indotta dalla RT si raccomanda di discutere in TMD l'opportunità di procedere o meno a procedura di rivascularizzazione in base alla sede della CAD, al burden ischemico, alla funzione VS, al burden aritmico, al tempo trascorso dal trattamento e dalla precedente valutazione normale (se disponibile), all'eventuale concomitanza di malattia valvolare, ai rischi correlati alla rivascularizzazione chirurgica o percutanea, alle opzioni di terapia medica e alle preferenze del paziente¹⁷³.

Tabella 43 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per gli adulti sopravvissuti al cancro affetti da malattia coronarica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
CAD asintomatica indotta dalla radioterapia rilevata durante la sorveglianza		
Nei CS asintomatici con evidenza alla CCTA di CAD moderato-severa di nuova insorgenza indotta dalla radioterapia si raccomanda di eseguire un test da sforzo non invasivo ^c allo scopo di orientare il trattamento guidato dall'ischemia ^{635,688} .	I	C
Nei pazienti con CAD indotta dalla radioterapia ed ischemia inducibile o CAD severa del tronco comune si raccomanda la discussione in TMD ai fini del processo decisionale clinico.	I	C
CAD sintomatica		
Nei CS con CAD indotta dalla radioterapia eleggibili a BPAC si raccomanda la valutazione preoperatoria della pervietà dell'AMI destra e sinistra, dell'accesso venoso e della guarigione della ferita sternale.	I	C
Nei CS con CAD indotta dalla radioterapia che presentano malattia trivasale o del tronco comune severa ed un elevato SYNTAX score (>22), quando tecnicamente fattibile può essere presa in considerazione la PCI ^{682,689,690} .	IIb	B

AMI, arteria mammaria interna; BPAC, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; CCTA, angio-tomografia computerizzata; CS, sopravvissuti al cancro; PCI, procedura coronarica percutanea; SYNTAX, SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery; TMD, team multidisciplinare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cIn base al protocollo locale e alle indicazioni riportate nel documento "Non-invasive imaging in coronary syndromes: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance"²³⁴.

Nei CS è ormai riconosciuto che la chemioterapia a base di platino favorisce l'insorgenza di CAD. La chemioterapia con cisplatino per il trattamento di tumori testicolari si associa ad un rischio 1.5-7 volte superiore di sviluppare CAD^{421,493,685}. Nei CS con tumore testicolare che sono stati sottoposti a chemio-

terapia a base di platino è necessario uno stretto controllo dei FRCV ed i pazienti devono essere istruiti a segnalare tempestivamente al proprio medico l'insorgenza di nuovo dolore toracico o eventuali sintomi cardiaci. Resta da definire quale sia il ruolo dello screening per CAD nei pazienti che hanno ricevuto una chemioterapia a base di platino.

Gli interventi intensivi per la correzione dei fattori di rischio e il work-up diagnostico CV migliorano nettamente la sopravvivenza^{5,672}. Nei CS è raccomandata la terapia medica con aspirina e statine per la prevenzione primaria/secondaria e con beta-bloccanti e nitrati per il controllo dei sintomi^{686,687}.

8.4. Valvulopatie

Nei CS le VHD possono manifestarsi in qualsiasi momento, ma più frequentemente a distanza di 10 o più anni dal completamento del trattamento oncologico⁶⁹¹. La RT toracica, specie se ad alte dosi, rappresenta il principale fattore di rischio nei CS e può causare stenosi o insufficienza valvolare, o entrambi³⁹¹. Nei CS sottoposti a RT toracica ad alte dosi con irradiazione del cuore è stata riportata un'incidenza di insufficienza valvolare del 40% con VHD clinicamente significativa in quasi il 10% dei casi⁶⁷⁰.

Tabella 44 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per gli adulti sopravvissuti al cancro affetti da valvulopatia

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei CS con VHD severa si raccomanda di adottare un approccio in TMD per discutere e definire il rischio chirurgico ^c .	I	C
Nei pazienti con stenosi aortica severa sintomatica indotta dalla radioterapia a rischio chirurgico intermedio deve essere presa in considerazione la procedura di TAVI ^{504,506,693,694,696,697} .	Ila	B

CS, sopravvissuti al cancro; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; STS PROM, Society of Thoracic Surgeons-Predicted Risk of Mortality; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TMD, team multidisciplinare; VHD, valvulopatia.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cNella valutazione del rischio chirurgico sono compresi l'accesso vascolare, la guarigione dell'incisione sternale e cutanea, patologie cardiache concomitanti, la malattia vascolare polmonare o toracica indotta dalla radioterapia, la calcificazione aortica e gli score STS PROM/EuroSCORE II.

La prognosi e la gestione dipendono dall'estensione e dalla severità della VHD, come per i pazienti senza patologia tumorale⁶⁹². La procedura di TAVI deve essere presa in considerazione nei pazienti con stenosi aortica severa sintomatica indotta dalla RT a rischio chirurgico intermedio^{504,506,693,694}. Analoghe strategie possono essere prese in considerazione per la riparazione o sostituzione percutanea della valvola mitrale⁶⁹⁵. Da sottolineare che nei CS i sistemi comunemente utilizzati per la stima del rischio, quali STS PROM (Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality) o EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) II⁵⁰⁷, possono sottostimare il rischio correlato alla chirurgia, soprattutto nei pazienti con VHD indotta dalla RT, a causa degli ulteriori fattori di rischio correlati alla RT come calcificazione pericardica o aortica, aumentato rischio emorragico, compromissione della guarigione della ferita e fibrosi

polmonare correlata alla RT. Il trattamento più appropriato deve essere definito su base individuale dall'Heart Team con la partecipazione di un cardiocirurgo, un cardiologo interventista e uno specialista cardio-oncologo. Le raccomandazioni dell'Heart Team devono essere condivise con il paziente in maniera che possa prendere una decisione informata sul relativo trattamento.

8.5. Arteriopatia periferica e ictus

Nei CS l'arteriopatia periferica e la malattia cerebrovascolare possono essere dovute al continuum di malattie vascolari preesistenti già sviluppatesi prima dell'inizio della terapia antitumorale o insorte durante o dopo il trattamento. Le terapie antitumorali come il cisplatino, gli anti-BCR-ABL e la RT possono esercitare effetti diretti persistenti sul sistema vascolare. Circa il 30% dei pazienti con LMC trattati con nilotinib può sviluppare PAD che viene rilevata clinicamente 2-4 anni dopo l'inizio della terapia⁶⁹⁸. Il decorso della malattia può progredire anche dopo l'interruzione del trattamento con nilotinib. Effetti vascolari a lungo termine, generalmente associati a reattività vascolare, possono essere osservati anche nei pazienti trattati con ponatinib, cisplatino e bleomicina^{699,700}. L'invecchiamento vascolare accelerato, l'infiammazione, la fibrosi e l'aterosclerosi sono tipiche conseguenze della RT⁷⁰¹. Il 30% dei pazienti può sviluppare stenosi carotidea significativa (> 70%) a seguito di RT alla testa o al collo^{702,703}.

La malattia vascolare può anche essere una conseguenza indiretta del cancro e della terapia antitumorale, dovuta ad esempio ad una scarsa attività fisica o alla coesistenza di iperlipidemia, DM, obesità, ipotiroidismo e/o malattia renale. Questi effetti correlati ai FRCV sono per lo più additivi agli effetti diretti associati al trattamento. Nei CS si raccomanda di promuovere la salute vascolare e di prevenire l'insorgenza di malattie vascolari⁶⁷², attenendosi alle indicazioni riportate nelle linee guida ESC 2021 sulla prevenzione delle MCV nella pratica clinica¹⁹.

8.6. Complicanze pericardiche

Non è noto il rischio di complicanze pericardiche a lungo termine dopo pericardite acuta indotta dalla terapia antitumorale con antracicline, ciclofosfamide, citarabina e bleomicina, anche se generalmente venga ritenuto basso. Il trattamento a lungo termine con dasatinib può provocare versamento pericardico e pericardite. La terapia con ICI a lungo termine è associata ad una bassa incidenza di complicanze pericardiche¹⁰.

Le malattie pericardiche croniche indotte dalla RT, di cui la pericardite costrittiva costituisce la manifestazione più severa, possono insorgere anche mesi o decenni dopo la RT iniziale^{173,392}. L'incidenza è difficile da determinare e molti casi sono inizialmente asintomatici⁷⁰⁴. Nei CS che hanno sviluppato pericardite acuta indotta dalla RT può essere preso in considerazione di eseguire una sorveglianza ecocardiografica ogni 5 anni per il rilevamento di costrizione pericardica. Con i moderni protocolli di irradiazione il rischio assoluto si è ridotto in maniera considerevole⁷⁰⁴, ma è stata ancora riportata un'elevata incidenza di versamento pericardico nei pazienti con carcinoma polmonare (di grado ≥ 2 , >40%⁷⁰⁵) ed esofageo (>25%⁷⁰⁶) trattati con RT.

Le malattie del pericardio sono state oggetto di un numero limitato di studi rispetto ad altre MCV indotte dalla RT e mancano protocolli chiari per la sorveglianza post-terapia^{707,708}. Nei CS con versamento pericardico cronico dopo

Tabella 45 delle raccomandazioni – Raccomandazione per gli adulti sopravvissuti al cancro con complicanze pericardiche

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
I pazienti con pericardite acuta durante RT con irradiazione cardiaca presentano un rischio più elevato di sviluppare pericardite costrittiva cronica, pertanto può essere presa in considerazione la sorveglianza ecocardiografica da eseguire ogni 5 anni.	IIB	C

RT, radioterapia.

^aClasse della raccomandazione.^bLivello di evidenza.

RT, l'imaging cardiaco è in grado di documentare la presenza di infiammazione, costrizione o tamponamento⁷⁰⁹. La pericardiotomia percutanea con palloncino o la creazione di una finestra pericardica devono essere utilizzate in pazienti selezionati con versamenti cronici di grandi dimensioni o progressivi associati a compromissione emodinamica. La gestione di queste condizioni deve attenersi alle raccomandazioni generali delle linee guida^{14,444}.

8.7. Aritmie e patologie del sistema nervoso autonomo

Le aritmie, i disturbi della conduzione e le patologie del sistema nervoso autonomo sono complicanze che si verificano frequentemente nei CS. I disturbi della conduzione dopo RT toracica si associano generalmente ad altre manifestazioni di CTR-CVT⁷¹⁰, quali blocco AV, blocco di branca e sindrome del nodo del seno, che devono essere monitorate e trattate secondo quanto indicato nelle linee guida ESC 2021 su stimolazione cardiaca e terapia di resincronizzazione cardiaca⁴⁴³. I pazienti che devono essere operati per sostituzione valvolare dopo RT toracica sono a rischio più elevato di blocco AV postoperatorio che richiede l'impianto di pacemaker permanente⁷¹¹. I pazienti sottoposti a RT toracica sviluppano più frequentemente aritmie sopraventricolari e ventricolari⁷¹², probabilmente in conseguenza della fibrosi miocardica indotta dalla RT. Una complicanza a lungo termine dopo HSCT di frequente riscontro è rappresentata dall'insorgenza di aritmie sopraventricolari, come FA e flutter atriale⁴⁵⁷, soprattutto nei CS trattati con antracicline o che presentano nuovi FRCV o tossicità CV.

La disfunzione autonoma è una complicanza emergente, i cui meccanismi nei CS restano ancora da chiarire, ma più frequentemente osservata come complicanza tardiva dopo RT toracica. Possono verificarsi ipotensione ortostatica, sindrome da tachicardia ortostatica posturale, tachicardia sinusale inappropriata e perdita della variabilità circadiana della frequenza cardiaca^{713,714}. In questi casi, il medico curante deve prendere in considerazione di indirizzare il paziente a valutazione della funzione autonoma. Inoltre, la percezione del dolore anginoso può risultare compromessa⁷¹⁴, rendendo problematica la diagnosi di CAD post-radiazione. Le strategie di trattamento farmacologico basate sull'evidenza si fondano su studi condotti in pazienti con altre eziologie di disfunzione autonoma (es. DM o malattie infiltrative) e l'efficacia riportata è generalmente scarsa⁷¹⁴.

8.8. Sindrome metabolica, dislipidemie, diabete mellito e ipertensione

È stata acquisita una conoscenza sempre più vasta sui FRCV condivisi che possono essere responsabili sia dello sviluppo o della progressione del cancro che della morbi-mortalità

CV prematura³⁴. I FRCV modificabili continuano ad essere sottodiagnosticati e sottotrattati nei CS, soprattutto l'ipertensione⁷¹⁵, l'obesità, il DM, la sindrome metabolica⁷¹⁶ e le dislipidemie. Al fine di migliorare l'outcome a lungo termine nei CS⁶⁷² si raccomanda una diagnosi precoce mediante screening standardizzato basato sul livello di rischio, nonché il trattamento di tali condizioni secondo le indicazioni riportate nelle linee guida ESC generali¹⁹.

Un numero crescente di pazienti oncologici è già in sovrappeso o obeso al momento della diagnosi di cancro⁷¹⁷ ed un ulteriore aumento ponderale rappresenta una complicanza frequente dei trattamenti antitumorali⁷¹⁸. L'obesità è associata a sindrome metabolica, peggioramento dei FRCV e tumori. Evidenze sempre più numerose indicano che il sovrappeso comporta un rischio più elevato di recidiva del cancro riducendo la probabilità di sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale nei pazienti con diagnosi di cancro⁷¹⁹⁻⁷²⁴. Esistono inoltre crescenti evidenze a supporto del calo ponderale intenzionale post-trattamento nei CS, che può portare ad un miglioramento della prognosi e della sopravvivenza⁷¹⁹. È stato dimostrato che i modelli dietetici caratterizzati da un elevato apporto di frutta/verdura e cereali integrali sono associati a una riduzione della mortalità e della recidiva di cancro rispetto a un'elevata assunzione di cereali raffinati, carni lavorate e rosse e prodotti caseari ad alto contenuto di grassi⁷²⁵⁻⁷²⁷.

L'identificazione e il trattamento dell'iperlipidemia nei CS hanno un enorme impatto sull'outcome^{182,183}, con un beneficio nei CS in termini di mortalità per tutte le cause e di riduzione del rischio di recidiva del cancro⁷²⁸⁻⁷³⁰.

Alcuni studi hanno dimostrato che la pratica di attività fisica conferisce benefici terapeutici durante il trattamento antitumorale primario^{731,732} e si raccomanda pertanto l'esercizio fisico durante e dopo il trattamento antitumorale^{11,733}. Nei CS⁷³⁴, l'esercizio aerobico si traduce in una migliore sopravvivenza⁷³⁵. Sulla base delle attuali linee guida, i pazienti sottoposti a terapia antitumorale e i CS nel lungo termine devono essere incoraggiati a praticare attività fisica per almeno 150 min alla settimana⁷³⁶.

8.9. La gravidanza nelle donne sopravvissute al cancro

I miglioramenti conseguiti nel trattamento antitumorale hanno portato a un numero crescente di donne sopravvissute al cancro in età pediatrica e adolescenziale che intraprendono una gravidanza a distanza di molti anni dal completamento del trattamento oncologico. Circa il 60% di queste donne è stato precedentemente esposto a chemioterapia con antracicline o RT toracica e presentano un rischio 15 volte superiore di sviluppare SC⁷³⁷. Quando le giovani CS entrano nell'età riproduttiva e prendono in considerazione la possibilità di una gravidanza, è importante comprendere l'impatto del cancro e del relativo trattamento sulla fertilità, sull'outcome della gravidanza e sulla salute CV. Esistono solamente pochi dati relativi al rischio CV in gravidanza dopo trattamento antitumorale. L'incidenza complessiva di DVS o SC associati alla gravidanza nelle CS adulte varia a seconda della popolazione studiata. In un report monocentrico che ha incluso 337 CS trattate con terapie cardiotossiche, 58 donne (17%) hanno portato avanti successivamente una gravidanza⁷³⁸ e in 17 di queste sono stati registrati eventi cardiaci, definiti da una FEVS <50% ad un duplice esame ETT o nuova CAD⁷³⁸. Le pazienti con eventi

cardiaci erano tendenzialmente più giovani al momento della diagnosi di cancro, avevano ricevuto una dose cumulativa più elevata di antracicline e presentavano un lasso di tempo più lungo (di anni) tra il trattamento del cancro e la prima gravidanza rispetto alle donne in gravidanza senza eventi cardiaci⁷³⁸. In una recente metanalisi di sei studi, il rischio ponderato di DVS o SC correlati alla gravidanza nelle CS trattate con antracicline è stato dell'1.7% in assenza di decessi cardiaci materni⁷³⁹. I fattori di rischio maggiori per eventi CV durante la gravidanza nelle CS sono rappresentati da CTRCD (incidenza del 28%; rischio 47.4 volte più elevato)⁷³⁹, un'età più giovane al momento della diagnosi di cancro^{738,740}, un tempo più lungo dal trattamento antitumorale alla prima gravidanza e la dose cumulativa di antracicline⁷³⁸.

In tutte le CS con CTRCD che stanno pianificando una gravidanza si raccomanda la gestione da parte di un TMD esperto (il *pregnancy heart team*)^{739,741,742}. Anche se il rischio di sviluppare SC nelle CS senza CTRCD è basso, la sorveglianza resta una strategia importante per monitorare l'insorgenza di eventuali complicanze cardiache materne.

Tabella 46 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il monitoraggio cardiovascolare durante la gravidanza nelle donne sopravvissute al cancro

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nelle CS ad alto rischio si raccomanda il counseling pre-gravidanza e la gestione durante la gravidanza e il parto da parte di un pregnancy heart team multidisciplinare.	I	C
Nelle CS con storia di CTRCD che stanno pianificando una gravidanza si raccomanda di eseguire una valutazione CV al basale comprensiva di anamnesi, esame obiettivo, ECG, determinazione dei PN ed esame ecocardiografico.	I	C
In tutte le CS che sono state trattate con terapia antitumorale potenzialmente cardiotossica e che stanno pianificando una gravidanza deve essere preso in considerazione di eseguire una valutazione CV al basale comprensiva di anamnesi, esame obiettivo, ECG ed esame ecocardiografico.	Ila	C
Nelle CS ad alto rischio che sono state trattate con terapia antitumorale potenzialmente cardiotossica e nelle quali non è stata eseguita una valutazione CV al basale si raccomanda una valutazione CV comprensiva di esame ecocardiografico a 12 settimane di gravidanza.	I	C
Nelle CS ad alto rischio ^c che sono state trattate con terapia antitumorale potenzialmente cardiotossica deve essere preso in considerazione di eseguire una seconda valutazione CV comprensiva di esame ecocardiografico a 20 settimane di gravidanza.	Ila	C

CS, sopravvissute al cancro; CTRCD, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; PN, peptidi natriuretici.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cVedi Tabelle 11 e 12.

8.10. Ipertensione polmonare

Nei pazienti che sviluppano IP durante la terapia può essere presa in considerazione una valutazione clinica a lungo termine (Sezione 6). Nei pazienti con nuova dispnea da sforzo, affaticamento o angina, si raccomanda di eseguire un'ETT per valutare la probabilità di IP. In considerazione del fatto che l'ETT da sola non consente di porre diagnosi definitiva di IP, i CS nei quali si riscontri un'alta probabilità di IP devono essere sottoposti a cateterismo cardiaco destro per confermare la diagnosi. La IP deve essere trattata secondo le linee guida generali con rinvio ad un centro specialistico per IP⁶²⁰.

9. SPECIFICHE POPOLAZIONI

9.1. Tumori cardiaci

I tumori cardiaci sono classificati in benigni o maligni⁷⁴³. Oltre il 90% dei tumori cardiaci primitivi è di natura benigna (i mixomi sono predominanti negli adulti, i rabdomiomi nei bambini)⁷⁴⁴. I tumori maligni primitivi sono generalmente costituiti da sarcomi (circa il 65%) o linfomi (circa il 25%)⁷⁴⁵. Le metastasi cardiache (da melanoma, linfoma, leucemia, BC, carcinoma polmonare o esofageo) sono molto più comuni dei tumori cardiaci primitivi (Figura 39)⁷⁴⁶. I sintomi iniziali sono di natura paraneoplastica (febbre, debolezza, affaticamento), tromboembolica, emodinamica (dovuti a compressione o ostruzione cancro-relata) o aritmica^{747,748}.

Il procedimento diagnostico deve basarsi sulle conoscenze relative all'epidemiologia del tipo di tumore, sulle caratteristiche di imaging e generalmente sulla necessità di una diagnosi istopatologica. Questo argomento è stato oggetto di un'ampia disamina nel manuale ESC CardioMed⁷⁴⁹ e vengono qui di seguito sintetizzate le principali raccomandazioni per la diagnosi differenziale e la relativa gestione. La diagnosi differenziale deve mirare ad escludere i trombi cardiaci o la presenza di cateteri per la chemioterapia. Fra i test di imaging, eseguiti per valutare la possibilità di intervento cardiocirurgico, sono compresi: (1) l'ecocardiografia (approccio iniziale mediante ETT o ecocardiografia transesofagea)^{748,750}; (2) la RMC (per la caratterizzazione del tessuto tumorale cardiaco)^{751,752}; e (3) la TC e la PET (per differenziare le lesioni maligne da quelle benigne e valutare la malattia metastatica non cardiaca o i tumori primari) (Figura 40)^{753,754}.

I mixomi sono trattati prevalentemente mediante chirurgia con una buona prognosi. I tumori maligni sono associati a una prognosi infausta e non esistono evidenze a supporto di specifiche opzioni di trattamento. La resezione chirurgica completa spesso non è fattibile, il che rende necessaria la RT adiuvante, la chemioterapia sistemica e/o la chirurgia palliativa citoreducente⁷⁵⁵. I linfomi cardiaci aggressivi a cellule B necessitano della diagnosi istopatologica (spesso ottenuta tramite analisi del versamento pericardico, biopsia endomiocardica o chirurgica diretta) e sono trattati con chemioterapia, eventualmente seguita da RT (Tabella 13)⁷⁵⁶.

9.2. Donne in gravidanza affette da tumore

La diagnosi di cancro durante la gravidanza è rara (1 donna su 1000) ed è più frequentemente rappresentata da BC, melanoma o cancro cervicale⁷⁵⁷. La chemioterapia non viene generalmente applicata durante il primo trimestre a causa dell'elevato rischio di anomalie congenite fetali (fino al 20%) e le chemioterapie citotossiche hanno profili di rischio diversi

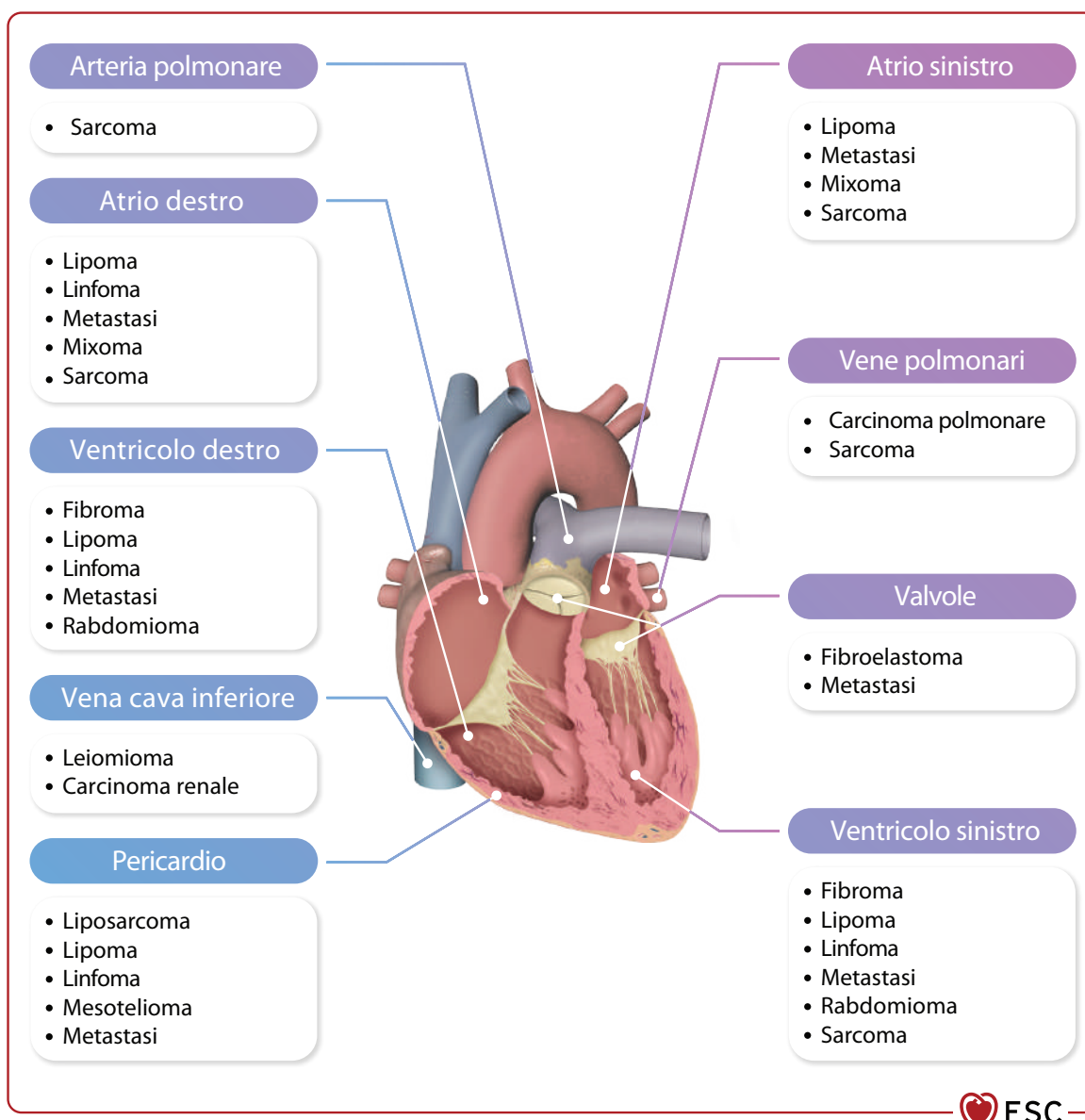


Figura 39. Localizzazione dei tumori cardiaci primitivi e secondari.

durante il secondo e il terzo trimestre^{758,759}. Inoltre, la chemioterapia generalmente non viene somministrata oltre la 34^a settimana di gestazione in maniera da fornire una finestra di 3 settimane tra l'ultimo ciclo e il parto⁷⁵⁷. Nella Tabella S19 del materiale supplementare sono sintetizzate le chemioterapie per le pazienti oncologiche in gravidanza^{760,761}.

Nelle donne in gravidanza con cancro la valutazione cardiaca prima della chemioterapia deve comprendere l'anamnesi clinica, l'esame obiettivo, l'ECG, la determinazione dei biomarker cardiaci e l'ETT (Figura 41)⁷⁴¹. L'ETT eseguita in condizioni basali e al follow-up deve essere interpretata nel contesto delle alterazioni emodinamiche fisiologiche che si verificano durante la gravidanza. Nelle gravidanze prive di complicanze, l'aumento della gittata sistolica, della frequenza cardiaca, del volume ematico e del precarico unitamente alla riduzione delle resistenze vascolari sistemiche determinano un

incremento della portata cardiaca a partire dal primo trimestre fino a valori più elevati dell'80-85% rispetto al basale entro il terzo trimestre⁷⁶²⁻⁷⁶⁴. Nel terzo trimestre si osserva un aumento della massa VS e dei volumi del ventricolo destro e sinistro. Durante una normale gravidanza, la FEVS non subisce generalmente variazioni e può essere utilizzata per il monitoraggio della CTRCD. I livelli di PN e cTn possono risultare essere leggermente elevati durante una normale gravidanza (NT-proBNP <300 ng/l, BNP <100 pg/ml¹⁴ e hs-cTnT^{765,766}), ma una valutazione seriata può comunque rivelarsi utile per uno stretto monitoraggio della CTRCD durante trattamento antitumorale tenendo conto dei livelli cut-off di PN più elevati in gravidanza.

La questione delle MCV in gravidanza è stata oggetto di un'ampia disamina nelle linee guida ESC 2018 per la gestione delle MCV in gravidanza⁷⁴¹ e qui di seguito vengono sola-

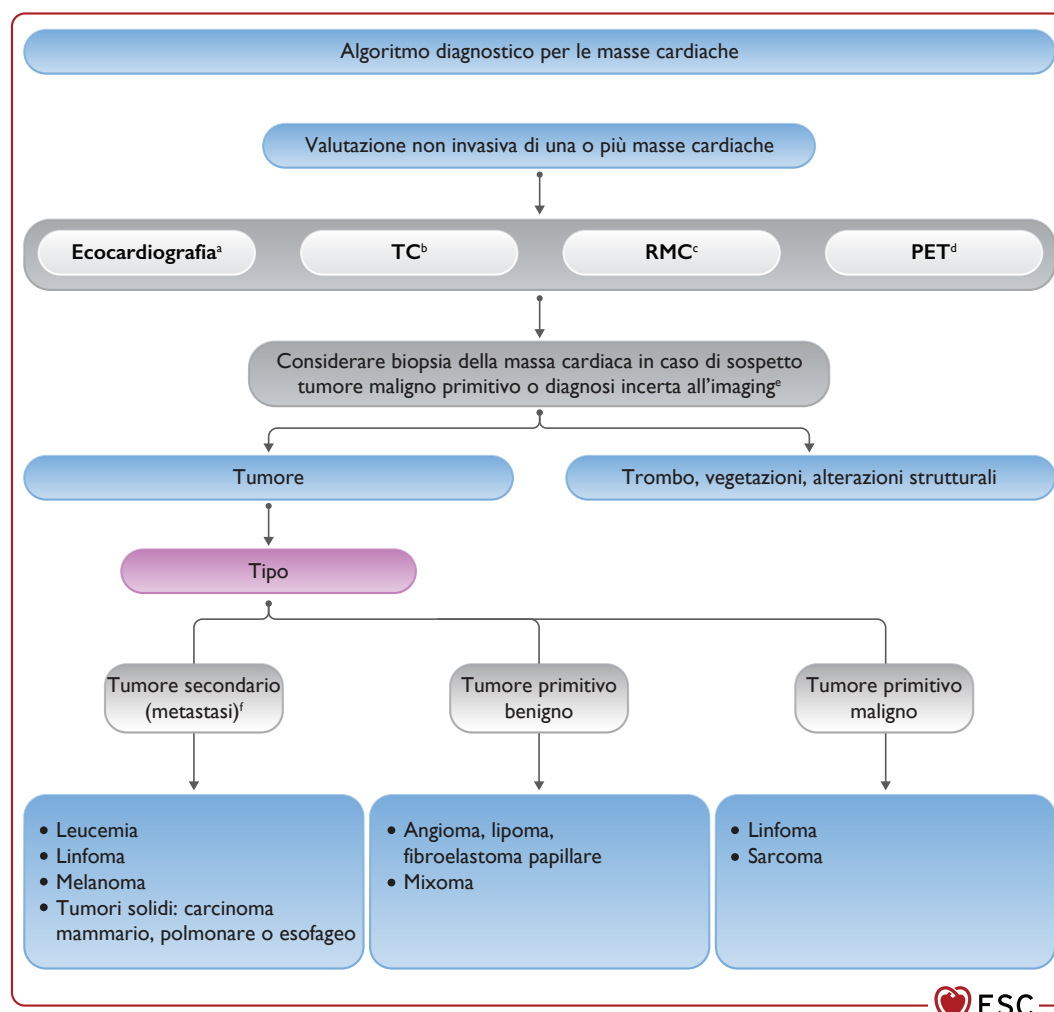


Figura 40. Algoritmo diagnostico per le masse cardiache.

ETT, ecocardiografia transtoracica; PET, tomografia ad emissione di positroni; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TC, tomografia computerizzata.

^aETT/ecocardiografia transesofagea per determinare la localizzazione, le dimensioni e le alterazioni emodinamiche. Ecocardiografia con mezzo di contrasto per valutare la vascolarizzazione.

^bPer identificare le neoplasie extracardiache primarie e le anomalie extracardiache e per stadiare le lesioni maligne.

^cPer la caratterizzazione tissutale (infiltrazione adiposa, necrosi, emorragia, calcificazioni e vascolarizzazione) e per escludere la presenza di trombi.

^dPer differenziare le lesioni maligne da quelle benigne e per stadiare le lesioni maligne.

^eBiopsia di masse cardiache per sospetto tumore maligno primitivo e/o biopsia di eventuali masse extracardiache in quanto più sicure da valutare.

^f20-30 volte più probabili rispetto ai tumori primitivi.

mente riportate le raccomandazioni specifiche per le donne in gravidanza con cancro sottoposte a chemioterapia con antracicline.

9.2.1. Disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco

Nelle donne oncologiche in gravidanza sottoposte a chemioterapia con antracicline deve essere eseguita l'anamnesi con valutazione dei segni e sintomi di SC ad ogni visita clinica, consigliando di sottoporsi a valutazioni CV più frequenti con ETT durante trattamenti con potenziale rischio di CTRCD (es. ogni 4-8 settimane o ogni due cicli di trattamento nel caso di cicli di chemioterapia con antracicline di 3 settimane). La gestione dello SC clinico o della DVS asintomatica in gravidanza è ampiamente descritta nelle linee guida ESC 2018 per la gestione delle MCV in gravidanza⁷⁴¹.

9.2.2. Tromboembolismo venoso ed embolia polmonare

Le pazienti oncologiche in gravidanza sono ad aumentato rischio di sviluppare TEV, soprattutto in caso di ospedalizzazione⁷⁶⁷⁻⁷⁶⁹. I fattori di rischio per TEV nelle pazienti in gravidanza comprendono una storia di BC o precedente chemioterapia negli ultimi 6 mesi. Le raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento dell'EP in gravidanza sono le stesse delle linee guida ESC generali 2018 per la gestione delle MCV in gravidanza⁷⁴¹ e delle linee guida ESC 2019 per la diagnosi e il trattamento dell'EP acuta⁵⁶⁶.

Al fine di prevenire la morbidità e/o mortalità materna dovuta a TEV può rivelarsi utile quantificare lo score di rischio per TEV ed utilizzare protocolli di tromboprolifassi⁷⁷⁰. Le EBPM sono diventate il trattamento farmacologico di scelta per la profilassi e il trattamento del TEV nelle pazien-

Tabella 13. Strategie gestionali e indicazioni alla chirurgia nei pazienti sintomatici e asintomatici con tumori cardiaci benigni o maligni.

Classificazione		Strategie gestionali	Indicazioni alla chirurgia
Tumore benigno	Asintomatico	È necessaria discussione in TMD tenendo conto del tipo di tumore, della localizzazione, delle dimensioni, del tasso di crescita e del rischio embolico. Prendere in considerazione la terapia anticoagulante in caso di tumori del lato sinistro o destro associati a shunt intracardiaco in base al rischio embolico ed emorragico individuale	In caso di tumore del lato sinistro a sede endocardica: anche se di piccole dimensioni e rilevato accidentalmente, è necessaria discussione in TMD per valutare l'indicazione alla rimozione chirurgica in considerazione del rischio embolico
	Sintomatico	Gestione non chirurgica in caso di: • Rabdomioma (possibile regressione spontanea) • Emangioma intramurale (possibile responsività ai corticosteroidi) • Casi non resecabili: quando è sufficiente la terapia antiaritmica	In tutti i casi è indicata la resezione chirurgica. In caso di tumori cardiaci sintomatici, di natura benigna, di ampie dimensioni e non resecabili (per ostruzione, SC severo o aritmie maligne), in alcuni pazienti può essere indicato il trapianto cardiaco
Tumore maligno	Asintomatico	È necessaria la diagnosi istopatologica	In caso di sarcoma cardiaco primitivo, la resezione chirurgica completa può verosimilmente migliorare la sopravvivenza
	Sintomatico	La chemioterapia e/o la RT sono le sole opzioni di trattamento per i tumori cardiaci secondari. In caso di linfoma cardiaco primitivo: chemioterapia	I tumori cardiaci secondari possono eventualmente essere trattati anche con chirurgia palliativa

SC, scompenso cardiaco; TMD, team multidisciplinare; RT, radioterapia.

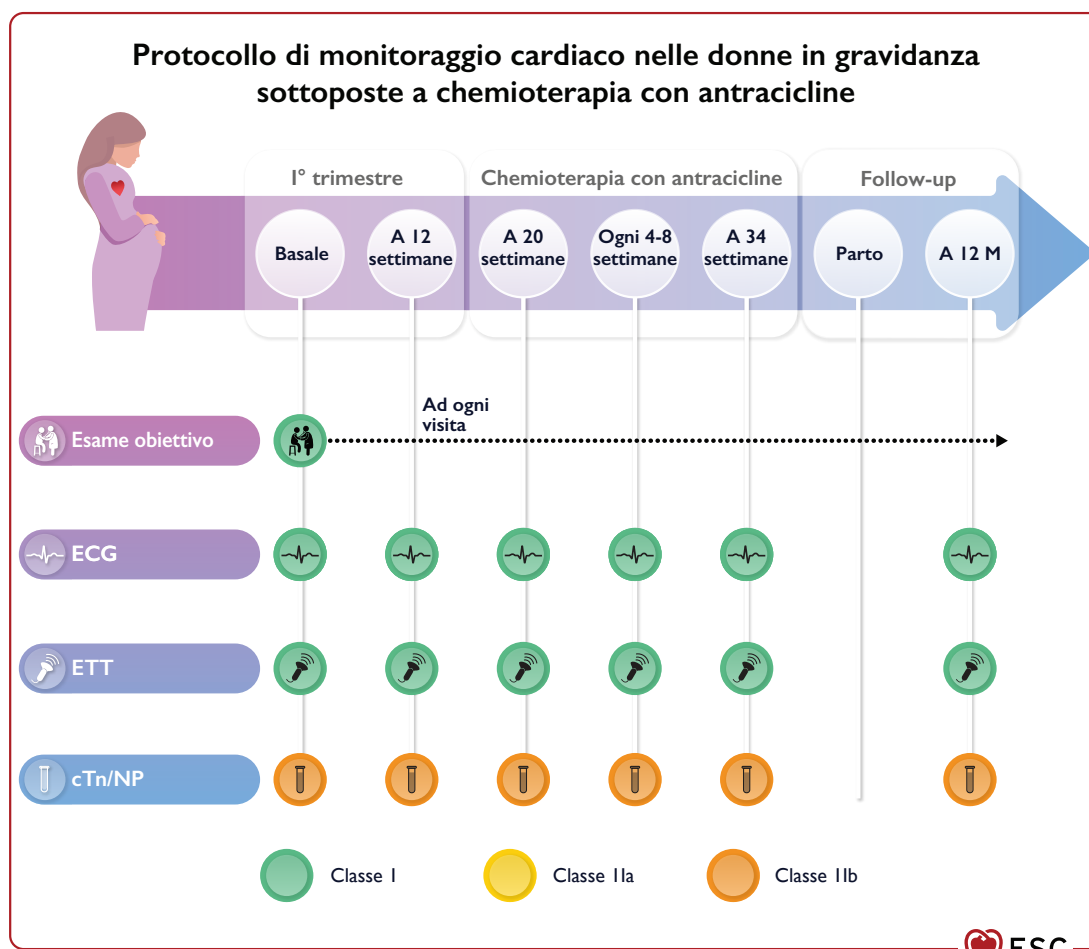


Figura 41. Protocollo di monitoraggio cardiaco nelle donne in gravidanza sottoposte a chemioterapia con antracicline. cTn, troponina cardiaca; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; M, mesi; PN, peptidi natriuretici.

ti in gravidanza⁷⁴¹. In ciascuna paziente in gravidanza con cancro le raccomandazioni per l'avvio della tromboprofilassi devono essere individualizzate, soppesando il rischio emorragico vs quello tromboembolico.

Tabella 47 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione cardiovascolare e il monitoraggio nelle pazienti oncologiche in gravidanza

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nelle pazienti oncologiche in gravidanza che devono essere sottoposte a terapia antitumorale cardiotossica si raccomanda la gestione da parte di un TMD esperto (pregnancy heart team) in un centro specialistico ⁷⁴¹ .	I	C
Nelle donne in gravidanza si raccomanda di eseguire una valutazione della funzione cardiaca prima di iniziare la terapia antitumorale cardiotossica, comprensiva di storia clinica, esame obiettivo, ECG ed esame ecocardiografico ⁷⁴¹ .	I	C
Nelle pazienti oncologiche in gravidanza deve essere preso in considerazione di eseguire una valutazione CV ogni 30 o 60 giorni, comprensiva di ETT, in corso di terapia antitumorale cardiotossica ^c .	Ila	C
Nelle pazienti oncologiche in gravidanza può essere preso in considerazione di eseguire la determinazione della cTn al basale e in corso di chemioterapia con antracicline.	Ilb	C

cTn, troponina cardiaca; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; TMD, team multidisciplinare.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cPer le pazienti sottoposte a chemioterapia con antracicline.

9.3. Valvulopatie secondarie a sindrome da carcinoide

I tumori carcinoidi sono delle rare neoplasie neuroendocrine che originano dalle cellule enterocromaffini (Figura 42)⁷⁷¹. La sindrome da carcinoide è una causa rara di VHD acquisita che comporta prevalentemente lesioni valvolari del cuore destro, anche se talvolta sono stati osservati coinvolgimento del cuore sinistro, versamento pericardico e metastasi miocardiche⁷⁷². In rari casi, a causa della stimolazione simpatica, può verificarsi vasospasmo coronarico e tachicardie parossistiche atriali o ventricolari. Le metastasi cardiache a localizzazione ventricolare, confermate alle scansioni PET-TC, hanno un'incidenza del 3.8%^{773,774}. Stando ai dati del registro SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), circa il 20% dei pazienti con neoplasie neuroendocrine sviluppa una sindrome da carcinoide (7.6-32.4%), che si associa ad una sopravvivenza più breve (4.7 vs 7.1 anni nei pazienti senza sindrome da carcinoide) e ad una scarsa qualità di vita⁷⁷⁵. Si stima che il 20-50% di questi pazienti presenta un coinvolgimento cardiaco, in particolare a carico delle valvole delle camere cardiache di destra⁷⁷¹. In presenza di forame ovale pervio, shunt interatriale, tumore neuroendocrino bronchiale primitivo o estese metastasi epatiche, le sostanze umorali penetrano direttamente nella circolazione sistemica, causando il coinvolgimento valvolare sinistro in un terzo dei casi⁷⁷⁶.

Per lo screening e la sorveglianza dei pazienti a rischio di sindrome cardiaca da carcinoide deve essere presa in considerazione la determinazione dei PN, mentre l'ETT è raccomandata nei pazienti che presentano livelli di NT-proBNP >260 pg/ml o segni e sintomi clinici⁷⁷⁷⁻⁷⁸⁰. Nei pazienti asintomatici con NT-proBNP <260 pg/ml deve essere presa in considerazione la valutazione seriata clinica e dei PN da eseguire ogni 6 mesi.

Tabella 48 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le valvulopatie secondarie a sindrome da carcinoide

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti con sindrome da carcinoide ed elevati livelli di PN e/o segni clinici di cardiopatia da carcinoide si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico ^c per identificare il coinvolgimento cardiaco da carcinoide e per la sorveglianza ogni 3 o 6 mesi in base alla gravità del coinvolgimento cardiaco e delle condizioni cliniche ^{772,790,791} .	I	B
Per lo screening e la sorveglianza della cardiopatia da carcinoide deve essere presa in considerazione la determinazione dei livelli di PN da eseguire ogni 6 mesi ⁷⁷⁷⁻⁷⁸⁰ .	Ila	B
Prima di ogni procedura invasiva o di chirurgia cardiaca si raccomanda di discutere in TMD della terapia medica ottimale per prevenire le crisi da carcinoide.	I	C
Nei pazienti sintomatici con VHD tricuspide o polmonare severa dovuta a sindrome da carcinoide e un'aspettativa di vita ≥1 anno si raccomanda la sostituzione valvolare chirurgica ^{d783,785} .	I	C
Nei pazienti asintomatici con VHD tricuspide o polmonare severa dovuta a sindrome da carcinoide, disfunzione/dilatazione VD progressiva e un'aspettativa di vita ≥1 anno deve essere presa in considerazione la sostituzione valvolare chirurgica ^{d772} .	Ila	C
Nei pazienti sintomatici con VHD mitralica o aortica severa dovuta a sindrome da carcinoide e un'aspettativa di vita ≥1 anno si raccomanda la sostituzione o la riparazione valvolare chirurgica ^{d783,785} .	I	C

PN, peptidi natriuretici; TMD, team multidisciplinare; VD, ventricolare destra; VHD, valvulopatia.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cCon infusione di soluzione salina al basale per escludere la presenza di forame ovale pervio.

^dTenendo sotto controllo le concentrazioni di serotonina.

Con l'impiego degli analoghi della somatostatina e l'utilizzo di tecniche chirurgiche per il trattamento di metastasi epatiche si è assistito ad un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con tumore carcinoide. Tuttavia, lo SC destro rappresenta tutt'oggi una delle principali cause di mortalità^{781,782}. Molti pazienti con insufficienza tricuspide severa secondaria a sindrome da carcinoide devono necessariamente essere sottoposti a chirurgia della valvola sia tricuspide che polmonare⁷⁸³. Nell'ottica di prevenire una crisi da carcinoide perioperatoria si raccomanda la

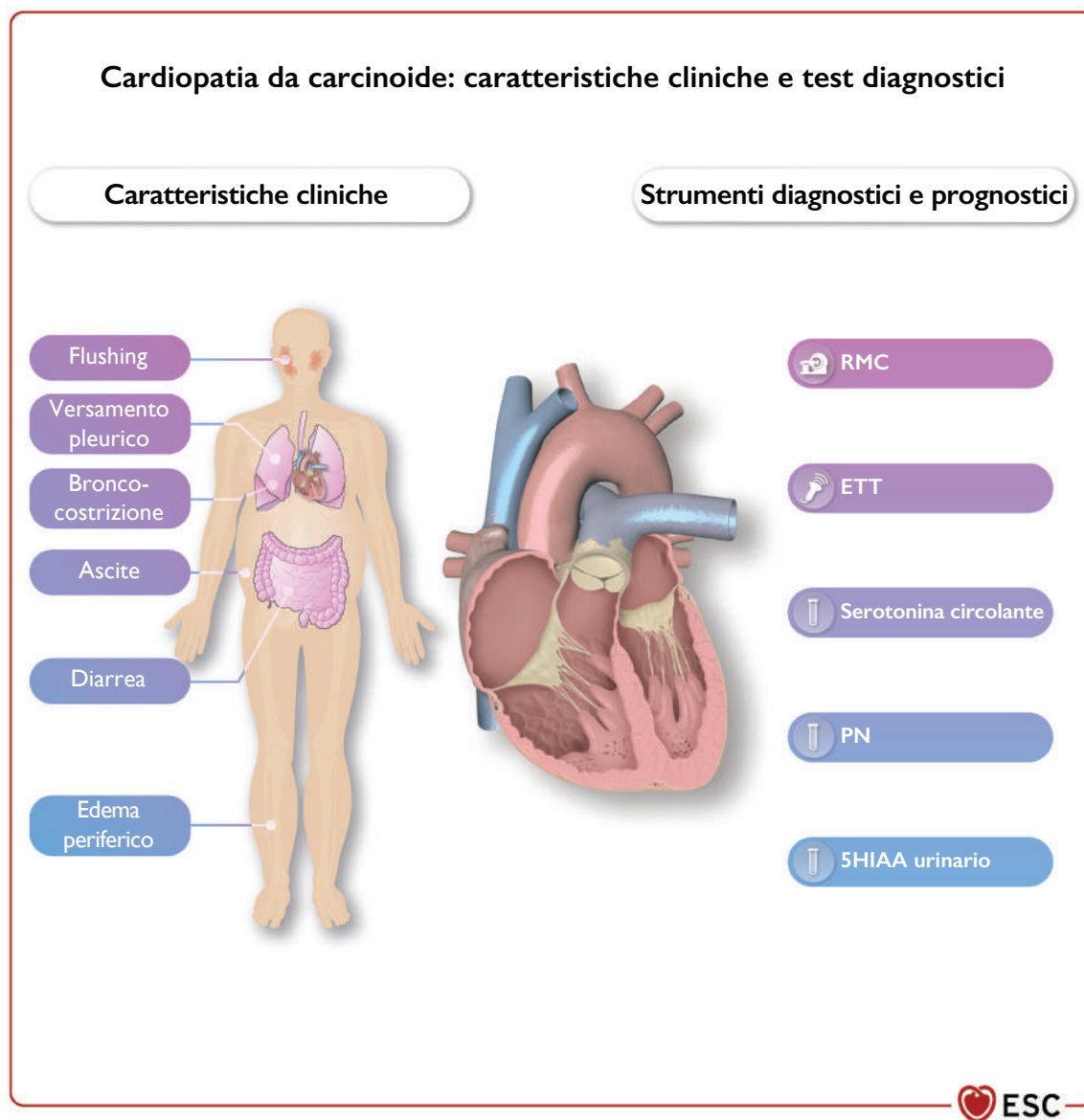


Figura 42. Cardiopatia da carcinoide: caratteristiche cliniche e test diagnostici. 5HIAA, acido 5-idrossi-indolacetico; ETT, ecocardiografia transtoracica; PN, peptidi natriuretici; RMC, risonanza magnetica cardiaca.

somministrazione e.v. di analoghi della somatostatina (es. octreotide), iniziando l'infusione la mattina della procedura (12 h pre-intervento) e mantenendola durante la procedura (chirurgia, angiografia coronarica preoperatoria, impianto di pacemaker) e nella fase postoperatoria per almeno 48 h post-intervento o fino a quando non siano state ripristinate condizioni stabili nei pazienti con crisi da carcinoide postoperatoria⁷⁷².

La scelta ottimale della protesi valvolare è tuttora motivo di dibattito data la necessità di soppesare il rischio di degenerazione accelerata della bioprotesi valvolare vs il rischio emorragico nei pazienti con metastasi epatiche estese che necessitano di anticoagulazione terapeutica se portatori di protesi valvolare meccanica^{784,785}. Una possibile complicanza è costituita dal blocco AV, che richiede l'impianto di pacemaker nel 25% dei casi⁷⁸⁶. Spesso, nonostante la sostituzio-

ne della valvola tricuspidale, non si osserva un miglioramento della funzione ventricolare destra ed i sintomi di SC persistono⁷⁸⁷. Soprattutto nei primi 3 mesi post-intervento si può verificare la formazione di trombi sulla bioprotesi tricuspidale e in questi casi può essere presa in considerazione la terapia anticoagulante orale con AVK. Un aumento persistente del rilascio di serotonina può causare la formazione ricorrente di fibrosi a carico della bioprotesi valvolare. L'intervento transcatetere "valve-in-valve" è stato riportato in pazienti con fallimento della bioprotesi affetti da cardiopatia da carcinoide metastatico; tuttavia, sono necessari ulteriori studi per definirne il ruolo^{783,788,789}.

Nei pazienti con coinvolgimento da carcinoide delle valvole del cuore sinistro deve essere presa in considerazione la chiusura dello shunt interatriale, anche se sono disponibili solamente dati sparsi a supporto di tale approccio.

9.4. Amiloidosi cardiaca da catene leggere

L'amiloidosi da catene leggere è una discrasia plasmacellulare, il cui trattamento è generalmente molto simile a quello previsto per il MM come l'utilizzo di PI⁷⁹², che può manifestarsi sia in concomitanza di mieloma sia indipendentemente come una malattia causata dall'eccessiva produzione di proteine a

catene leggere. L'amiloidosi da catene leggere è una malattia sistemica^{793,794} ed è fondamentale avere un alto grado di sospetto per la diagnosi di coinvolgimento cardiaco (amiloidosi cardiaca da catene leggere [AL-CA]) in quanto per fare una diagnosi accurata è necessaria una combinazione di test specialistici (Figura 43)^{290,793,795,796}. La misurazione dei livelli sierici

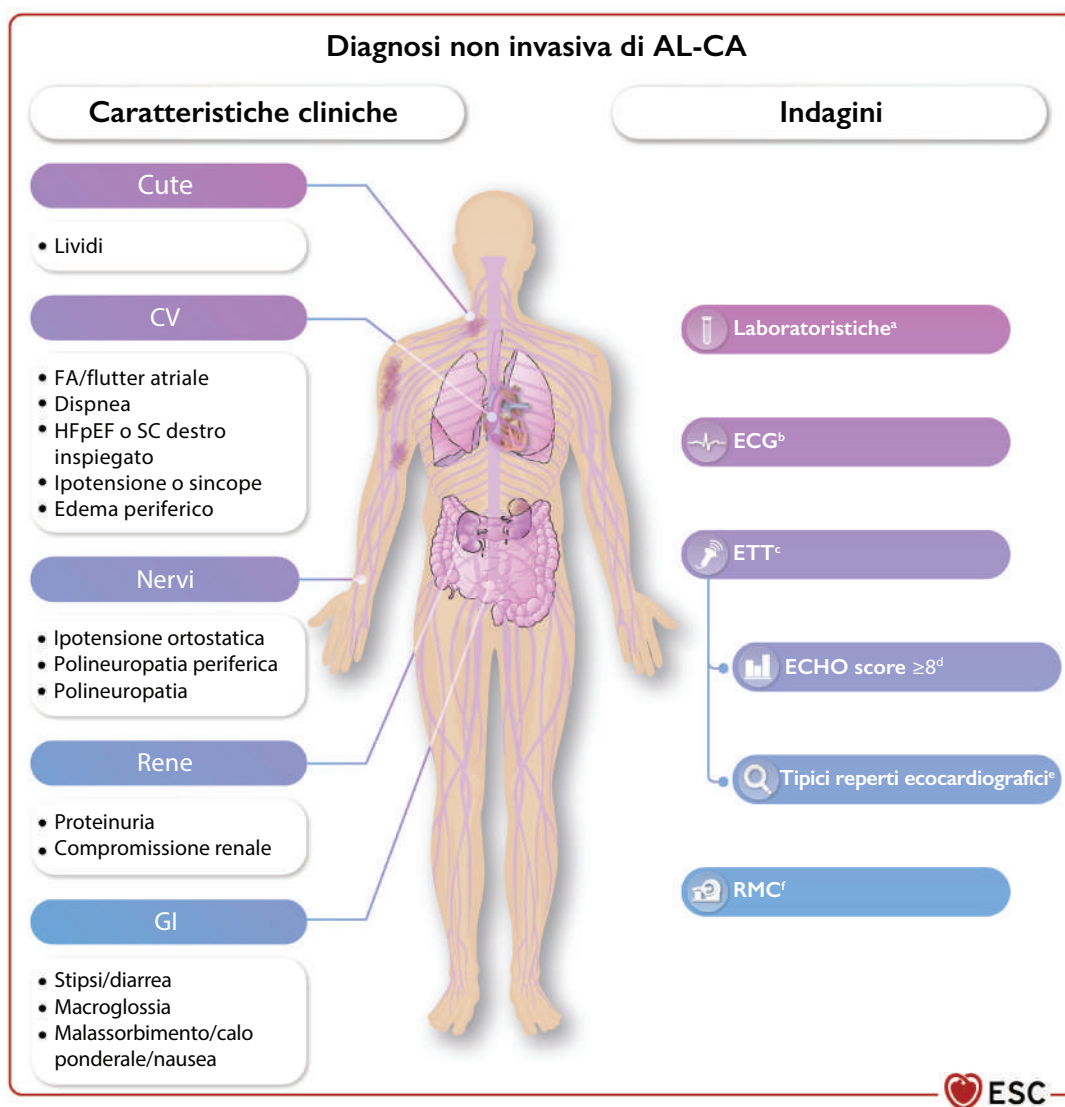


Figura 43. Diagnosi non invasiva di amiloidosi cardiaca da catene leggere (AL-CA).

a', velocità telediastolica dell'anulus mitralico al Doppler tissutale; CV, cardiovascolare; DTDVS, diametro telediastolico del ventricolo sinistro; E, velocità di picco protodiastolica di afflusso transmitralico al Doppler pulsato; e', velocità di picco protodiastolica dell'anulus mitralico al Doppler tissutale; ECG, elettrocardiogramma; ECO, ecocardiografia; ECV, frazione di volume extracellulare; ETT, ecocardiografia transtoracica; FA, fibrillazione atriale; GI, gastrointestinale; GLS, strain longitudinale globale; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; LGE, captazione tardiva di gadolinio; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PP, parete posteriore del ventricolo sinistro; RMC, risonanza magnetica cardiaca; s', velocità di picco sistolica dell'anulus tricuspidale al Doppler tissutale; SC, scompenso cardiaco; SIV, setto interventricolare; TAPSE, escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidale; VS, ventricolo sinistro.

^aLivelli di NT-proBNP sproporzionatamente elevati; livelli di troponina persistentemente elevati; livelli alterati di catene leggere libere (AL-CA); elettroforesi delle proteine sieriche e/o urinarie positiva (AL-CA).

^bVoltaggio del QRS sproporzionatamente basso; malattia precoce del sistema di conduzione; pattern pseudo-infarctuale.

^cSpessore del VS ≥ 12 mm in assenza di una causa identificabile + 1 o 2 tipici reperti ecocardiografici o ECHO score ≥ 8 ; versamento pericardico idiopatico.

^dECHO score: spessore parietale relativo del VS (SIV + PP/DTDVS) >0.6 (3 punti), E/e' all'eco-Doppler >11 (1 punto); TAPSE ≤ 19 mm (2 punti); GLS $\geq -13\%$ (1 punto); strain longitudinale in sistole (rapporto apice-base) >2.9 (3 punti).

^eTipici reperti ecocardiografici: disfunzione diastolica di grado ≥ 2 ; ridotte velocità s', e' e a' (<5 cm/s); riduzione del GLS a valori $\geq -15\%$.

^fDiffuso LGE subendocardico o transmurale; valori T1 nativi elevati; alterata cinetica del gadolinio (annullamento del segnale miocardico prima o in coincidenza del pool ematico); ECV $\geq 0.40\%$ (fortemente a supporto).

dei biomarker cardiaci rappresenta un elemento essenziale nella valutazione diagnostica e prognostica di questi pazienti⁷⁹⁷⁻⁷⁹⁹. La AL-CA è stata oggetto di un'ampia disamina in un recente documento di posizione del Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases²⁹⁰.

La classica definizione non invasiva di AL-CA si fonda sul sospetto clinico, sui biomarker, sull'ETT, sulla RMC e sui criteri di valutazione della scintigrafia nucleare (Figura 43). Un'elevazione persistente della troponina e un aumento sproporzionato dei livelli di NT-proBNP (in linea generale >300 ng/l in assenza di insufficienza renale o FA) in rapporto ai parametri di funzione ventricolare all'ETT rappresentano le tipiche "red flags" per AL-CA⁸⁰⁰. Un calo del GLS con il caratteristico pattern ecocardiografico di "apical sparing" (valori preservati del GLS nella regione apicale del ventricolo sinistro) è considerato specifico per amiloidosi cardiaca, anche se non consente di differenziare l'amiloidosi da catene leggere da quella da transtiretina⁸⁰¹. Inoltre, valori di GLS $\geq$ -15% possono teoricamente essere utilizzati come fattore prognostico indipendente di scarsa sopravvivenza complessiva nei pazienti con AL-CA⁸⁰². La RMC con LGE e l'imaging parametrico sono divenuti un nuovo "gold standard" non invasivo per la diagnosi (Figura 43)^{803,804}. La scintigrafia nucleare è in grado di differenziare l'amiloidosi da transtiretina dalla AL-CA in quanto consente di identificare la presenza di proteine monoclonali²⁹⁰. La BEM deve essere presa in considerazione nei pazienti con sospetta AL-CA quando la RMC non sia diagnostica²⁹⁰. Una rara condizione che può coesistere con la AL-CA è la malattia da depositi di catene leggere, che spesso si associa ad un esteso coinvolgimento renale e ad una prognosi sfavorevole⁷⁹⁹.

Recentemente, un sistema di stadiazione per AL-CA ha dimostrato l'impatto prognostico dei livelli di cTnT e NT-proBNP⁷⁹⁷. I criteri di progressione cardiaca consistono nella graduale elevazione dei livelli di NT-proBNP (>30% con un aumento >300 ng/l) e di cTnT (aumento $\geq$ 33%) o nella riduzione della frazione di eiezione (diminuzione $\geq$ 10%)⁸⁰⁵⁻⁸⁰⁷. Tuttavia, la valutazione della risposta cardiaca al trattamento sulla base della diminuzione dei livelli di NT-proBNP e del miglioramento della classe della New York Heart Association risulta tuttora problematica.

La AL-CA provoca frequentemente SC, aritmie cardiache maggiori, ipotensione ortostatica, morte cardiaca improvvisa e un aumentato rischio di trombosi arteriosa e venosa⁸⁰⁸⁻⁸¹⁰. I beta-bloccanti, gli ACE-I, gli ARB o gli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina possono non essere ben tollerati a causa dello stato ipotensivo²⁹⁰. La gestione della FA è particolarmente complessa in questa popolazione. L'amiodarone rappresenta il trattamento antiaritmico preferenziale mentre la digitale deve essere usata con cautela. In assenza di controindicazioni, in tutti i pazienti con AL-CA e FA è raccomandata la terapia anticoagulante indipendentemente dal valore di CHA₂DS₂-VASc score in ragione dell'elevato rischio pro-trombotico²⁹⁰. Attualmente, le linee guida per i dispositivi impiantabili come i pacemaker e gli ICD non forniscono raccomandazioni specifiche per i pazienti con AL-CA e le decisioni devono essere individualizzate dopo discussione in TMD⁸¹¹.

La terapia sistemica ottimale per la AL-CA si sta modificando rapidamente e alcune terapie di combinazione si stanno dimostrando sempre più efficaci^{812,813}. L'HSCT autologo nei pazienti con AL-CA non è utilizzato in maniera generalizzata, ma rappresenta comunque una possibile opzione di tratta-

mento⁸¹⁴. Le terapie per la AL-CA si stanno evolvendo e il trattamento con daratumumab e PI sembra promettente in termini di miglior outcome^{792,815-817}. Dati clinici osservazionali indicano un potenziale ruolo della doxiciclina nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da AL-CA, ma mancano evidenze derivate da RCT^{818,819}.

Tabella 49 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la diagnosi e il monitoraggio dell'amiloidosi cardiaca da catene leggere

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Per la diagnosi di AL-CA nei pazienti con discrasie plasmacellulari si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico e la determinazione dei livelli di PN e cTn ^{290,820-822} .	I	B
Nei pazienti con sospetta AL-CA si raccomanda di eseguire la RMC ^{290,803,804} .	I	A
Quando la RMC non sia diagnostica, nei pazienti con sospetta AL-CA deve essere presa in considerazione la BEM ²⁹⁰ .	Ila	C
Nei pazienti ad alto rischio con AL-CA che necessitano di PI durante il primo ciclo di terapia ^c deve essere preso in considerazione il ricovero con monitoraggio ECG intraospedaliero ^{808,811} .	Ila	C

AL-CA, amiloidosi cardiaca da catene leggere; BEM, biopsia endomiocardica; cTn, troponina cardiaca; ECG, elettrocardiogramma; HFA, Heart Failure Association; ICOS, International Cardio-Oncology Society; PI, inibitori del proteasoma; PN, peptidi natriuretici; RMC, risonanza magnetica cardiaca.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cSecondo la valutazione basale mediante il sistema di calcolo del rischio HFA-ICOS (vedi Sezione 4).

9.5. Dispositivi elettronici cardiaci impiantabili

La RT può provocare un malfunzionamento dei dispositivi elettronici cardiaci impiantabili (CIED)^{443,823} ed il rischio di malfunzionamento aumenta generalmente in rapporto della dose di radiazioni^{824,825}, anche se il più forte predittore di malfunzionamento è costituito dall'entità di esposizione alla RT con fasci di fotoni ad alta energia, convenzionalmente definita dall'erogazione di un'energia dei fotoni superiore ai 10 megavolt (MV)^{824,826,827}. Nei portatori di CIED è quindi preferibile una terapia che non utilizzi i fasci di neutroni⁸²⁶.

Il malfunzionamento dei CIED indotto dalla RT può manifestarsi come: (1) un'interferenza transitoria, con attivazione inappropriata solo durante l'irradiazione; (2) un reset, con ripristino delle impostazioni di backup a cui si può ovviare con la riprogrammazione del dispositivo; e, in casi molto rari, (3) danno permanente del dispositivo dovuto all'irradiazione diretta del CIED^{826,827}.

Le conseguenze cliniche di un malfunzionamento del CIED consistono nell'inibizione della stimolazione e nell'erogazione di una stimolazione inappropriata alla frequenza massima del sensore⁸²⁶. Gli effetti clinici di tali malfunzionamenti sono maggiori nei pazienti pacemaker-dipendenti. Teoricamente l'oversensing potrebbe portare all'erogazione di shock inappropriati dell'ICD, ma non vi sono evidenze a questo riguardo in letteratura⁸²⁶.

Relativamente al malfunzionamento dei CIED correlato alla RT, nei registri più recenti sono stati riportati solamente effetti avversi minimi se non del tutto assenti^{827,828} ma, in considerazione del fatto che non è possibile prevedere il comportamento di un CIED all'interno o in prossimità del volume di trattamento radioterapico, ci si deve attenere alle raccomandazioni generali al fine di ridurre al minimo il rischio del paziente (Figure 44-46)^{188,824,825}.

I pazienti portatori di CIED devono essere visitati dal proprio cardiologo/elettrofisiologo per valutare il rischio di malfunzionamenti del CIED ed i pazienti devono essere informati dei potenziali rischi correlati alla RT⁴⁴³. Nei pazienti portatori di pacemaker con frequenza adattativa deve essere preso in considerazione di disattivare temporaneamente il sensore durante la RT. Per quanto in diverse pubblicazioni sia stato raccomandato di disattivare la terapia antitachicardica nei pazienti con ICD, mediante riprogrammazione del dispositivo o

l'applicazione di un magnete sull'ICD, tale indicazione viene implementata di rado nella pratica clinica⁸²⁶.

I CIED non devono essere posizionati direttamente nel volume di trattamento radioterapico e la dose cumulativa non deve superare i 2 Gy se raggiunge il pacemaker o 1 Gy se raggiunge l'ICD⁸²⁷. Se il CIED è posizionato lungo il passaggio del fascio di radiazioni, potrebbe anche compromettere l'adeguato trattamento del tumore. L'energia del fascio di fotoni deve essere mantenuta al di sotto dei 10 MV in quanto al di sopra di tale soglia aumenta il rischio di malfunzionamento/danneggiamento del dispositivo. Qualora siano necessarie dosi più elevate o il CIED non possa essere tenuto al di fuori del fascio di radiazioni, deve essere presa considerazione la rimozione e il riposizionamento del CIED lontano dal fascio, anche se questo si rende necessario solo molto raramente. Il motivo principale che sottende il riposizionamento del dispositivo è quello di consentire un adeguato trattamento radio-

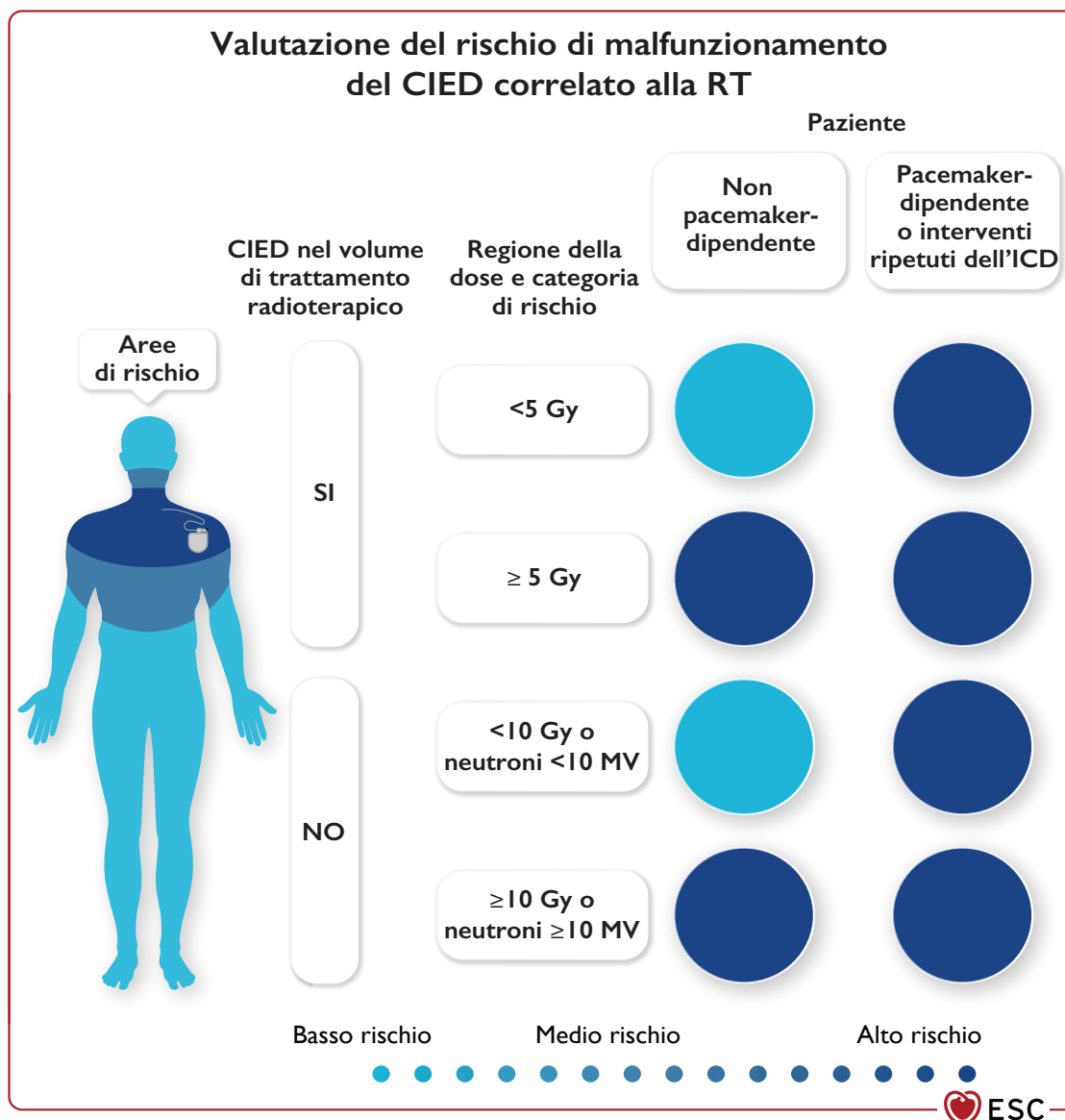


Figura 44. Stratificazione del rischio nei pazienti portatori di dispositivo elettronico cardiaco impiantabile sottoposti a radioterapia. CIED, dispositivo elettronico cardiaco impiantabile; Gy, Gray; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; MV, megavolt.

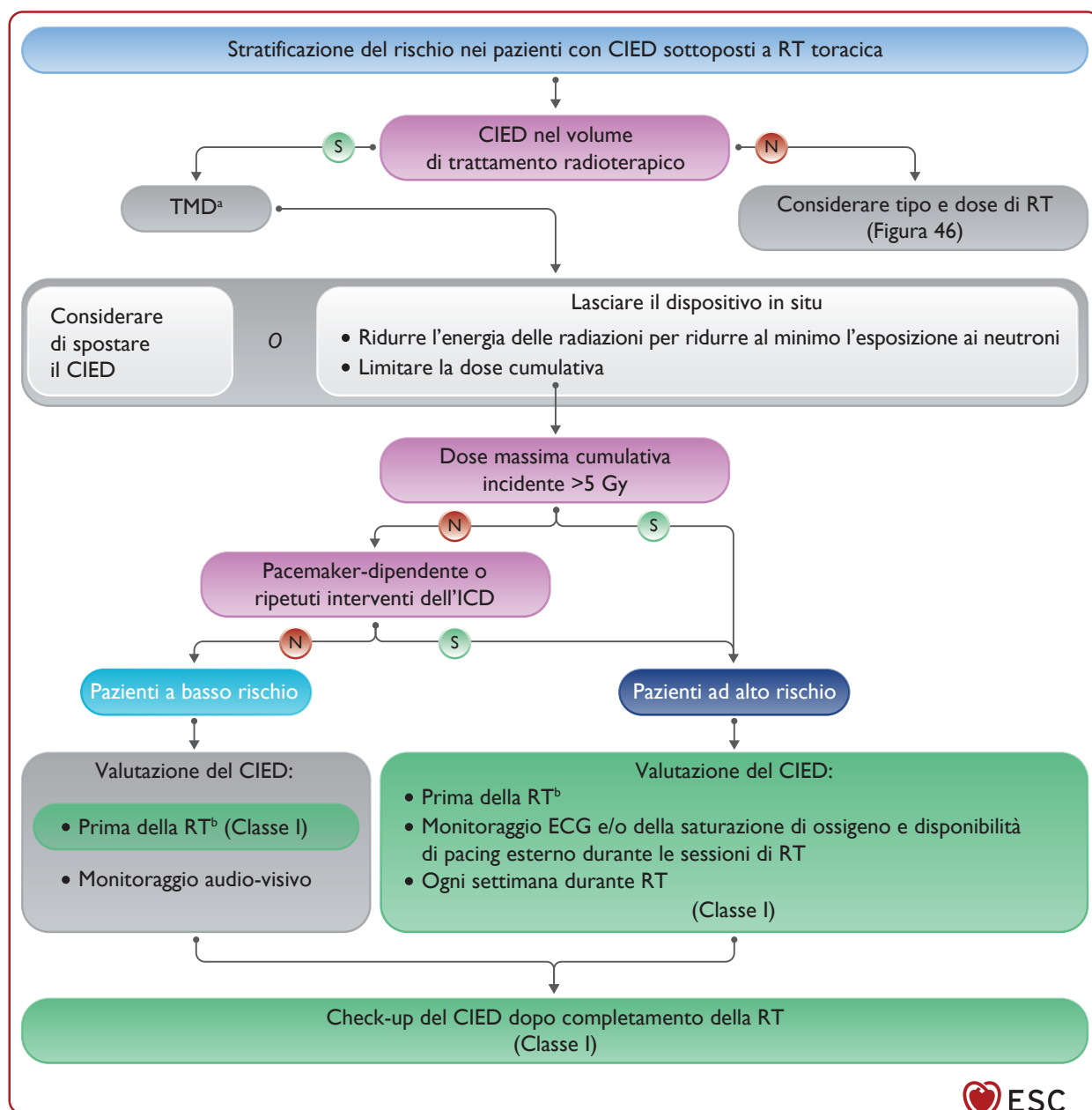


Figura 45. Gestione dei pazienti con dispositivi elettronici cardiaci impiantabili posizionati all'interno del fascio di trattamento radioterapico. CIED, dispositivo elettronico cardiaco impiantabile; ECG, elettrocardiogramma; G, Gray; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; N, no; RT, radioterapia; S, sì; TMD, team multidisciplinare.

^aLa **discussione in TMD deve necessariamente prendere in considerazione**: (1) se il CIED interferisce con la dose di radiazioni erogate al tumore; (2) se la RT interferisce con il funzionamento del CIED (cercare di non superare la dose di 2 Gy che raggiunge il pacemaker permanente e la dose di 1 Gy che raggiunge l'ICD); (3) i rischi correlati allo spostamento del CIED: infezioni (soprattutto nei pazienti immunocompromessi), complicanze procedurali (es. sanguinamenti con trombocitopenia); nei giovani pazienti con prognosi favorevole tenere conto degli effetti a lungo termine connessi alla perdita del sito di accesso (estrazione di elettrocateretri/trombosi indotta dalla RT).

^bSe l'ultimo controllo del CIED risale ad oltre 3 mesi prima.

terapico del tumore, ma deve anche essere preso in considerazione il possibile malfunzionamento/danneggiamento del CIED indotto dalla RT con conseguente necessità di sostituzione del CIED⁸²⁶. Tuttavia, l'espanto e la ricollocazione del CIED comportano rischi significativi, come il rischio di infezione, che possono avere una particolare rilevanza nei pazienti sottoposti a chemioterapia o immunodepressi. Nella maggior

parte dei pazienti in cui è previsto il trattamento antitumorale definitivo, la valutazione del rapporto rischio/beneficio è solitamente a favore del reimpianto del dispositivo, che può invece essere evitato nei pazienti sottoposti a RT palliativa o con comorbidità significative⁸²⁶. La decisione in merito alla strategia da adottare deve comunque essere discussa in TMD e deve essere condivisa con il paziente. Il riposizionamento del

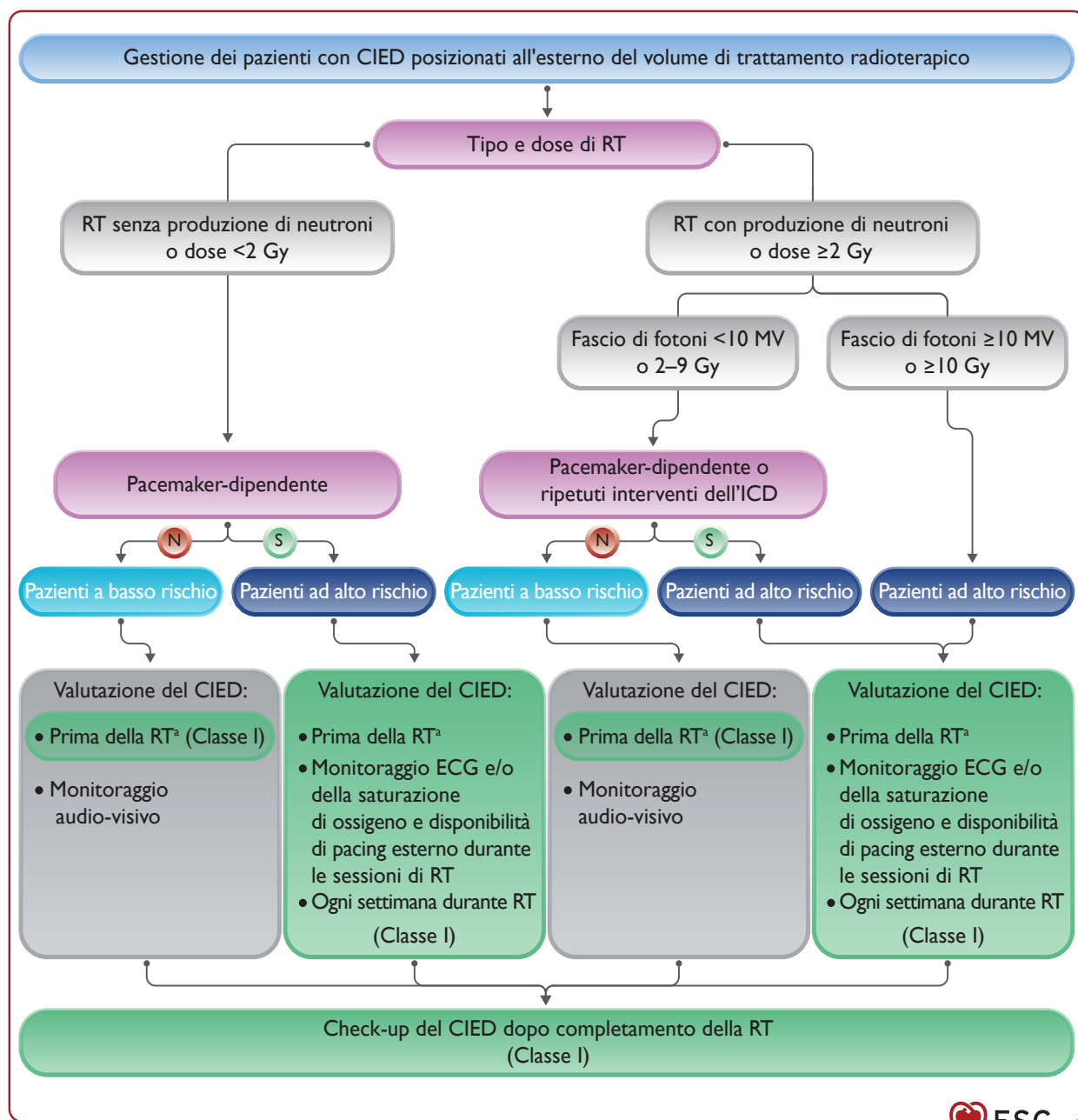


Figura 46. Gestione dei pazienti con dispositivi elettronici cardiaci impiantabili collocati all'esterno del volume di trattamento radioterapico. CIED, dispositivo elettronico cardiaco impiantabile; ECG, elettrocardiogramma; G, Gray; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; MV, megavolt; N, no; RT, radioterapia; S, sì.

^aSe l'ultimo controllo del CIED risale ad oltre 3 mesi prima.

dispositivo non è raccomandato per i CIED che ricevono una massima dose cumulativa incidentale <5 Gy, dove il rischio è ritenuto trascurabile^{826,828}.

Durante ogni frazione di trattamento deve essere mantenuto un contatto visivo e vocale continuo con il paziente. I CIED devono essere controllati periodicamente nei pazienti portatori di ICD, in particolar modo in quelli che ricevono fasci di fotoni con energia di oltre 10 MV^{827,829}. Nei pazienti sottoposti a RT con fasci di elettroni o di fotoni a bassa energia,

nella maggior parte dei casi non è necessaria la valutazione del CIED⁸²⁷. Nei pazienti sottoposti a RT con fasci di protoni, si deve prestare particolare attenzione alla componente neutronica del fascio, in quanto gravata da un rischio di reset del CIED potenzialmente significativo^{824,830}. Il CIED deve essere ricontrollato entro 2 settimane dal completamento del trattamento radioterapico ed il monitoraggio remoto sistematico del dispositivo può essere utile per ottimizzare la sorveglianza del paziente⁸³¹.

Tabella 50 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la stratificazione del rischio e il monitoraggio dei pazienti portatori di dispositivi elettronici cardiaci impiantabili sottoposti a radioterapia

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Prima di iniziare il trattamento si raccomanda di eseguire la stratificazione del rischio tenendo conto dell'energia e del tipo di radiazione previsti, della dose di radiazione al CIED, del tipo di dispositivo impiantato e della dipendenza da pacemaker ^{824,825,827,828} .	I	C
In tutti i pazienti sottoposti a RT si raccomanda di effettuare un controllo del CIED prima e dopo il completamento della RT, nonché durante la RT in base al rischio individuale ^{824,826} .	I	C
Nei pazienti portatori di CIED sottoposti a RT ad alto rischio di aritmie e/o malfunzionamento del dispositivo si raccomanda di eseguire il monitoraggio ECG e/o di misurare la saturazione di ossigeno nel corso di ciascuna sessione di RT ^{827,829,831} .	I	C

CIED, dispositivo elettronico cardiaco impiantabile; ECG, elettrocardiogramma; RT, radioterapia.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

10. INFORMAZIONE, COMUNICAZIONE E AUTOGESTIONE DEL PAZIENTE

La collaborazione tra i diversi operatori sanitari ed i pazienti è di fondamentale importanza per conseguire la massima efficacia nella gestione dei pazienti oncologici affetti da MCV. Devono essere utilizzati un linguaggio e una comunicazione appropriati per consentire ai pazienti di ricevere informazioni chiare e accurate sulla loro condizione e svolgere un ruolo attivo nella gestione del trattamento¹¹.

Il primo obiettivo di tale processo consiste nell'accrescere la consapevolezza del paziente sulla possibile presenza o sul possibile sviluppo di una MCV, sia durante il decorso del cancro che dopo aver ricevuto un trattamento antitumorale. I pazienti devono comprendere che il cancro e le MCV condividono molteplici FRCV e che la riduzione del rischio è di vitale importanza ai fini della prevenzione del cancro, delle recidive del cancro e dell'insorgenza o dell'aggravamento delle MCV durante o dopo il trattamento. Dopo il completamento della chemioterapia, i pazienti devono essere informati che è necessario un programma di follow-up personalizzato, così come controlli CV regolari allo scopo di rilevare potenziali stadi reversibili di tossicità CV. Ai pazienti oncologici devono essere offerti interventi educativi, di counseling e di sostegno volti a promuovere uno stile di vita sano e a correggere i FRCV modificabili, in maniera tale da ridurre il carico delle

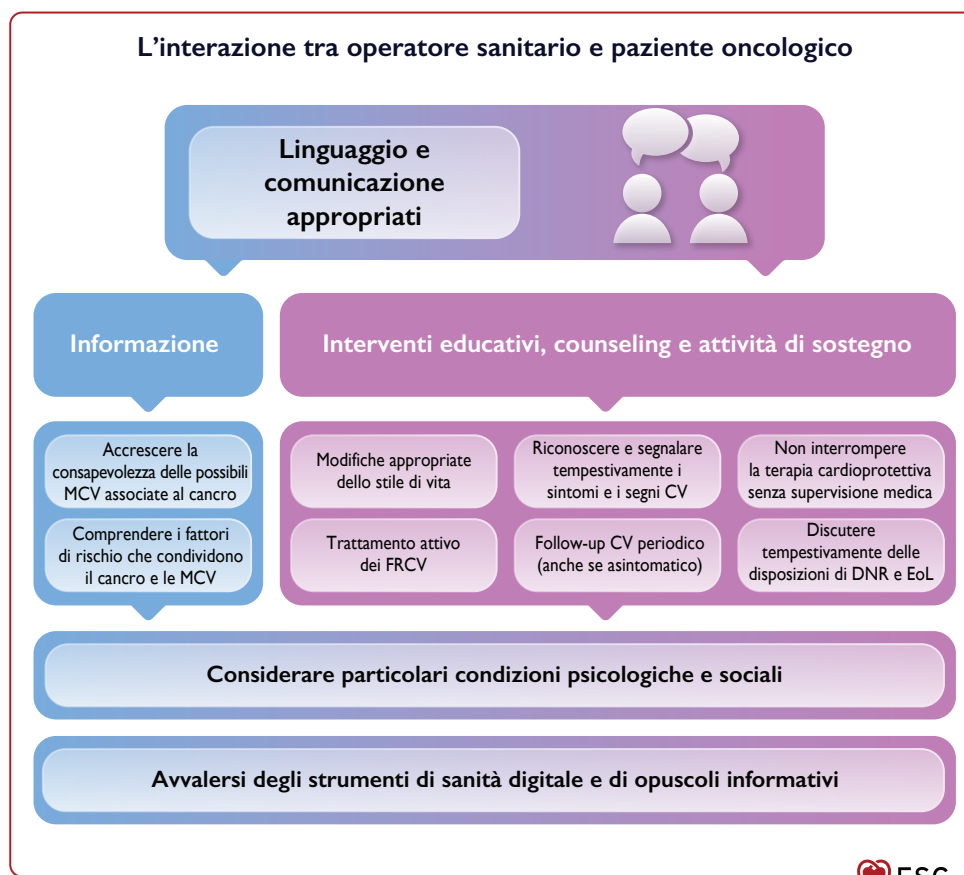


Figura 47. Informazione, comunicazione e autogestione del paziente.

CV, cardiovascolare; DNR, non rianimare; EoL, fine vita; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; MCV, malattia cardiovascolare.

complicanze durante e dopo la terapia antitumorale. I pazienti devono essere istruiti a riconoscere e segnalare i segni e i sintomi delle MCV affinché possano ricevere tempestivamente un trattamento efficace che possibilmente non interferisca con il loro trattamento oncologico. Inoltre, i pazienti devono essere stimolati a non interrompere la terapia cardioprotettiva senza la supervisione medica, anche quando si verifica il recupero della funzione cardiaca. Per facilitare questo compito complesso possono essere utilizzati opuscoli specificamente predisposti per questo contesto^{832,833}, eventualmente con l'aiuto di strumenti digitali (Figura 47).

11. RUOLO DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE NELLA PROMOZIONE E NELLO SVILUPPO DELLA CARDIO-ONCOLOGIA NELLA MEDICINA MODERNA

La cardio-oncologia è una sottospecialità che negli ultimi anni si è sviluppata ed è cresciuta enormemente portando alla creazione di gruppi di lavoro di cardio-oncologia all'in-

terno di quasi tutte le società nazionali e internazionali. Inoltre, anche le associazioni oncologiche e mediche hanno sviluppato un crescente interesse per la cardio-oncologia. Le società scientifiche svolgono un ruolo importante nell'ambito della ricerca clinica e degli interventi educazionali e promozionali. Il piano strategico e la missione dell'ESC-CCO si prefiggono di migliorare la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e la gestione della CTR-CVT e di potenziare gli standard di cura per i pazienti oncologici (Figura 48).

12. MESSAGGI CHIAVE

Queste sono le prime linee guida ESC sulla cardio-oncologia e racchiudono 272 nuove raccomandazioni. I messaggi chiave di queste linee guida sono i seguenti:

- Un principio guida della cardio-oncologia consiste nell'integrazione ed i servizi assistenziali cardio-oncologici devono avere piena conoscenza dell'ampio settore della

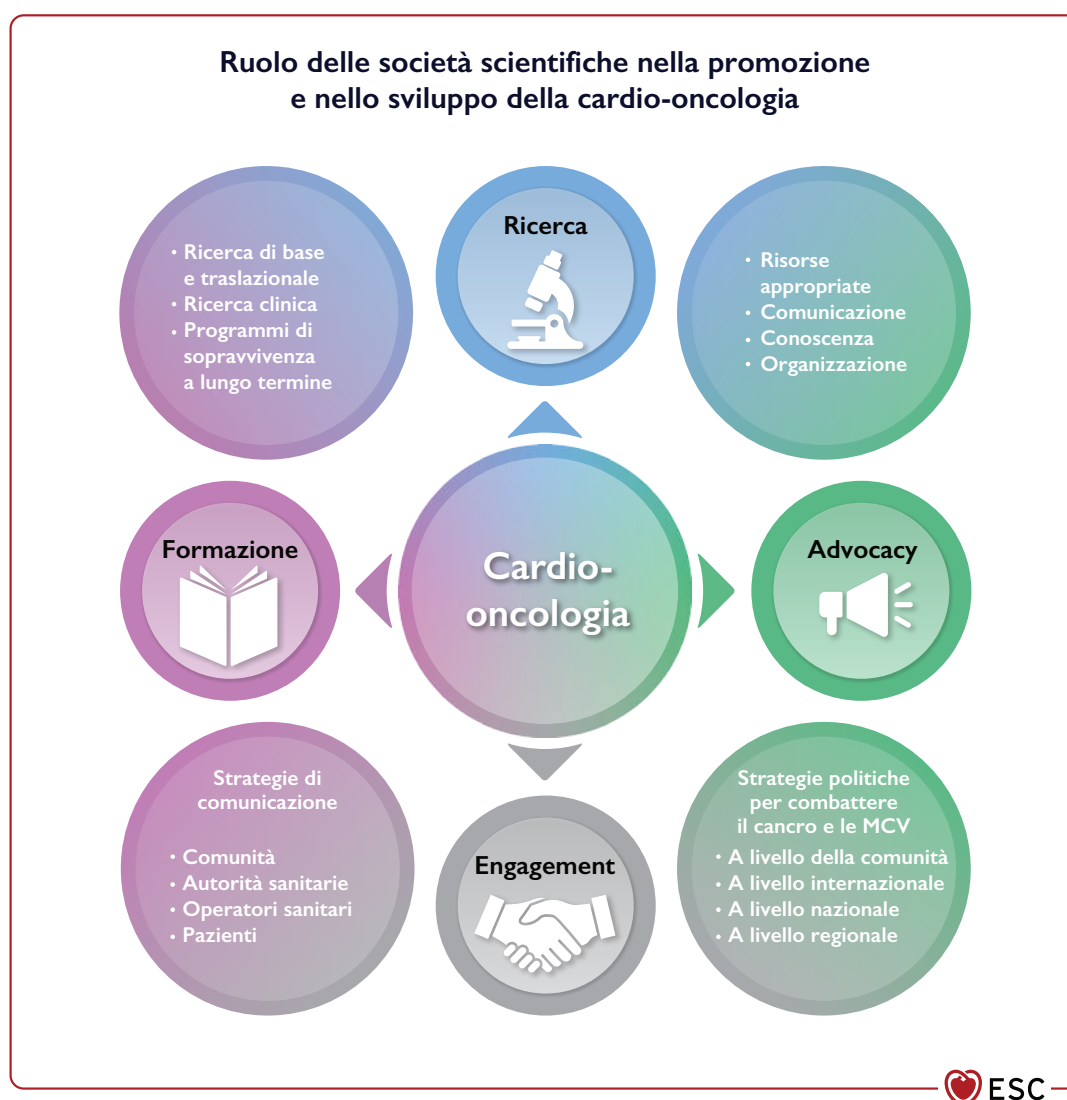


Figura 48. Ruolo delle società scientifiche nella promozione e nello sviluppo della cardio-oncologia. MCV, malattia cardiovascolare.

cardiologia, dell'oncologia e dell'ematologia. La comunicazione tra i diversi operatori sanitari è fondamentale per ottimizzare la cura dei pazienti oncologici affetti da MCV.

- I programmi di cardio-oncologia facilitano i trattamenti oncologici riducendo al minimo le interruzioni non necessarie della terapia antitumorale e il rischio di CTR-CVT lungo l'intero *continuum* della cura del cancro. Nei pazienti che sviluppano CTR-CVT è necessaria una discussione in TMD per soppesare il rischio/beneficio di un'eventuale interruzione del trattamento antitumorale.
- È stata introdotta una nuova definizione internazionale di CTR-CVT (Tabella 3).
- Il rischio di tossicità CV è una variabile dinamica. Queste linee guida sono strutturate in maniera da fornire un approccio personalizzato alle cure basato sul rischio di tossicità CV in condizioni basali. In tutti i pazienti oncologici che sono destinati a ricevere una terapia antitumorale potenzialmente cardiotossica si raccomanda di eseguire una valutazione del rischio CV al basale, in quanto ciò consente al team oncologico di tenere conto del rischio CV nel definire il trattamento antitumorale, educando i pazienti sul loro rischio CV e personalizzando la sorveglianza CV e la strategia di follow-up.
- La prevenzione primaria della tossicità CV dovuta a trattamento antitumorale ha lo scopo di evitare o ridurre al minimo il rischio di sviluppare CTR-CVT nei pazienti senza MCV.
- La prevenzione secondaria si riferisce agli interventi in pazienti con MCV preesistente, compresa CTR-CVT pregressa o di nuovo riscontro. Nel caso di pazienti oncologici con MCV complesse che possono influire sul trattamento antitumorale si raccomanda una discussione in TMD.
- Si raccomanda di definire e fornire un adeguato programma di prevenzione e sorveglianza per potenziali complicanze CV. Nell'ottica di facilitare la terapia antitumorale e migliorare la prognosi dei pazienti è assolutamente necessaria una gestione ottimale dei FRCV e delle MCV preesistenti.
- Vengono indicati percorsi di monitoraggio dettagliati da implementare nel corso del trattamento oncologico, che prevedono l'esecuzione dell'esame ecocardiografico 3D, la quantificazione del GLS e la determinazione dei biomarker cardiaci, allo scopo di rilevare la tossicità CV in funzione della specifica terapia antitumorale e del rischio di tossicità CV al basale.
- Le raccomandazioni terapeutiche per il trattamento della CTRCD durante e dopo terapia antitumorale dipendono dalla severità e dai sintomi della CTRCD. Vengono fornite nuove indicazioni sulla prosecuzione del trattamento con trastuzumab dopo l'instaurazione della terapia cardioprotettiva nelle pazienti con BC che sviluppano CTRCD moderata asintomatica (FEVS 40-49%).
- È incoraggiato l'uso di un algoritmo strutturato basato sul modello TBIP per guidare le decisioni relative alla gestione della terapia anticoagulante nei pazienti oncologici con FA o TEV.
- Dopo il completamento del trattamento antitumorale, l'attenzione del team cardio-oncologico deve concentrarsi sul coordinamento del follow-up a lungo termine, prevedendo una valutazione di fine trattamento da eseguire entro i primi 12 mesi dal completamento della terapia, con successivi controlli nei pazienti oncologici che sono

stati sottoposti a terapie antitumorali cardiotossiche per rivalutare il rischio di tossicità CV e guidare la programmazione della sorveglianza a lungo termine.

- Viene fornito un nuovo algoritmo (Figura 37) per guidare lo svezamento dei farmaci CV nei CS.
- I pazienti oncologici, i CS ed i loro familiari/caregiver devono essere incoraggiati ad adottare uno stile di vita sano, nonché devono essere istruiti nel riconoscere e segnalare i segni o sintomi di una MCV in maniera da poter instaurare un trattamento tempestivo ed efficace che non interferisca con la terapia antitumorale.
- Ai pazienti, se necessario, deve essere offerto un sostegno psicologico e devono ricevere informazioni chiare e accurate sulla loro condizione in maniera che possano svolgere un ruolo attivo nella gestione del proprio trattamento, favorendo così l'aderenza alla terapia antitumorale e CV.

13. ESIGENZE DEL FUTURO

Esiste solamente un numero limitato di servizi dedicati cardio-oncologici e la maggior parte dei pazienti viene indirizzata e valutata presso strutture generali di cardiologia sia in Europa che nel resto del mondo. Sono necessari investimenti strategici nelle reti di assistenza cardio-oncologica e nella fornitura di servizi cardio-oncologici per soddisfare l'aumento previsto della domanda clinica nel prossimo futuro⁸³⁴ e per facilitare la ricerca, la formazione e le attività educazionali. È di estrema urgenza la definizione di un core curriculum dedicato alla formazione medica della durata di almeno 1 anno, che dovrebbe prevedere: (1) la conoscenza dell'ampio settore della cardiologia, dell'oncologia e dell'ematologia; (2) le competenze CV per la prevenzione della CTR-CVT, la sorveglianza e la gestione dei pazienti oncologici presso strutture ambulatoriali dedicate alla cardio-oncologia; (3) servizi di consulenza intraospedaliera; e (4) un tempo sufficiente per acquisire le competenze necessarie in ambito di imaging CV, SC e cardiologia vascolare.

Per affrontare le esigenze future è necessaria la collaborazione tra operatori sanitari, ricercatori clinici e di base, autorità sanitarie, organismi regolatori, gruppi patrocinanti e associazioni dei pazienti (vedi Sezione 11).

Nell'elaborare queste linee guida, ci si è resi conto della significativa mancanza di RCT ad orientamento del processo decisionale, con molte raccomandazioni supportate da un livello di evidenza C. Ciò è reso ancora più complicato dalla rapidità con cui evolvono i nuovi trattamenti oncologici in un contesto di probabilità di tossicità CV dinamica. Pertanto, sono necessarie casistiche molto più ampie di pazienti con follow-up più lunghi per ottenere una potenza statistica sufficiente che consenta di fornire delle risposte definitive. Per il futuro sono prioritarie le seguenti strategie e aree di ricerca:

- La pianificazione di nuovi trial incentrati su popolazioni di pazienti oncologici "a rischio".
- La validazione degli attuali strumenti di valutazione del rischio HFA-ICOS e degli algoritmi di sorveglianza.
- La valutazione di nuove tecnologie per la rilevazione di CTRCD precoce, ampliando il pannello di biomarker e identificando pattern specifici di danno miocardico precoce.

- Il perfezionamento degli score di rischio CV (es. EuroSCORE II, SCORE2, SCORE2-OP, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, SYNTAX) da adottare nelle popolazioni oncologiche.
- Il trattamento ottimale della tossicità CV da ICI refrattaria agli steroidi e degli effetti CV a lungo termine della terapia con ICI.
- Criteri di selezione delle moderne terapie CV percutanee strutturali (TAVI, MitraClip, dispositivi per l'occlusione della LAA) ed elettrofisiologiche (ablazione) nei pazienti con cancro attivo.
- Algoritmi predittivi paziente-specifici per il prolungamento del QTc indotto da farmaci antitumorali.
- La valutazione del profilo genetico per predire in maniera più specifica il rischio di CTRCD.
- L'identificazione delle popolazioni di pazienti oncologici con CTRCD lieve o moderata in corso di trattamento nei quali si possa procedere allo svezzamento in sicurezza dalla terapia CV a lungo termine.
- Le modalità ottimali per lo screening a lungo termine dei pazienti sopravvissuti al cancro per la rilevazione delle complicanze correlate alla chemioterapia con antracicline e alla RT mediastinica.
- La creazione di grandi registri cardio-oncologici per la raccolta dei "big data" su ampie popolazioni di pazienti.
- L'applicazione dell'intelligenza artificiale e di altre nuove modalità di elaborazione dei dati per identificare nuovi pazienti oncologici a rischio e nuovi parametri in grado di predire il rischio di CTR-CVT, la risposta a determinati interventi cardioprotettivi e il rischio e la sicurezza a lungo termine in caso di svezzamento dalle terapie CV iniziate in corso di trattamento antitumorale.

14. LE LACUNE NELLE EVIDENZE

Il cancro e le MCV costituiscono i due problemi più rilevanti di salute pubblica, con un enorme impatto economico e sociale. Inoltre, le manifestazioni di CTR-CVT si associano ad un eccesso di mortalità sia CV che oncologica, soprattutto quando impediscono ai pazienti di poter completare trattamenti efficaci. Tuttavia, solo recentemente l'intersecazione tra cancro e MCV ha suscitato un crescente interesse e restano molte aree prive di evidenze che devono essere affrontate dalla ricerca.

Ruolo dei servizi di cardio-oncologia e delle reti di assistenza cardio-oncologica

- Solide evidenze in merito all'impatto di programmi dedicati di cardio-oncologia e della riabilitazione cardio-oncologica sulla prognosi dei pazienti oncologici e dei sopravvissuti.
- Definizione dei ruoli dei diversi operatori sanitari (compresi infermieri e farmacisti) nell'ambito del team cardio-oncologico.
- Reti di assistenza cardio-oncologica per migliorare la gestione dei pazienti oncologici e per discutere i casi complessi.
- Supporto e coinvolgimento del team cardio-oncologico nella progettazione di trial oncologici (compresi i rappresentanti dei pazienti).
- Capire come coinvolgere i pazienti oncologici nella propria cura CV (come l'uso di strumenti digitali).

Ricerca, attività educativa e formazione in cardio-oncologia

- Un consenso sulle definizioni di tossicità CV utilizzate negli studi oncologici.
- Definire gli standard per il monitoraggio della tossicità CV negli studi oncologici per prevenire manifestazioni di tossicità CV inattese nel momento in cui vengono approvati nuovi farmaci per utilizzo clinico.
- Elaborazione di sistemi modello pertinenti che consentano di effettuare lo screening ad alto rendimento per tossicità CV dei nuovi trattamenti antitumorali.
- Maggiore conoscenza sia dei meccanismi di tossicità CV correlata alle nuove terapie mirate antitumorali e alla terapia con ICI sia del trattamento ottimale della tossicità CV.
- Maggiore conoscenza degli effetti della RT su specifiche sottostutture cardiache e delle interazioni tra terapia sistemica cardiotossica e RT.
- Ulteriori ricerche sui meccanismi sottostanti il collegamento tra MCV e cancro, come la predisposizione genetica alla tossicità CV.
- Medicina personalizzata e utilizzo dei big data e degli strumenti di intelligenza artificiale.

Stratificazione del rischio di tossicità cardiovascolare

- Sviluppo di strumenti per la stima del rischio di tossicità CV che includano fattori di rischio correlati al trattamento e al paziente.
- Score di rischio per la stima del rischio di tossicità CV validati sulla base dell'outcome clinico.
- Ulteriori studi sul ruolo del profilo genetico nella stratificazione del rischio di tossicità CV.
- Validazione dei parametri di CPET per l'outcome CV nei pazienti oncologici.

Prevenzione, diagnosi e gestione della CTR-CVT

- Accrescere la consapevolezza dei benefici derivanti dal ridurre al minimo il rischio CV nei pazienti oncologici in maniera da ridurre di conseguenza il rischio di CTR-CVT.
- Maggiori dati sulle nuove tecnologie (biomarkeri, ecocardiografia avanzata, RMC, ecc.) e sui profili genetici per l'identificazione della tossicità CV precoce.
- Studi prospettici che documentino l'impatto sull'outcome e/o sulla qualità di vita (e sulla fragilità) della diagnosi e del trattamento tempestivi della CTR-CVT.
- Ulteriori evidenze derivate da RCT prospettici per stabilire quando la terapia cardioprotettiva comporta un miglioramento dell'outcome.
- Ulteriori studi sulle potenzialità dell'esercizio aerobico nel ridurre la CTR-CVT.
- RCT condotti con le (nuove) terapie CV in pazienti con differenti manifestazioni di CTR-CVT.

Programmi di sopravvivenza al cancro a lungo termine

- Sviluppo di programmi ottimali di follow-up CV dopo trattamento antitumorale (studi sulla stratificazione del rischio, l'efficacia e la frequenza dei protocolli di screening).
- Le migliori strategie di screening per CAD indotta dalla RT.
- Ulteriori studi sulle strategie preventive CV per i CS a lungo termine.

15. "COSA FARE" E "COSA NON FARE": I MESSAGGI DELLE LINEE GUIDA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Tabella 1 delle raccomandazioni per l'approccio generale alla classificazione del rischio di tossicità CV		
Prima di iniziare una terapia antitumorale potenzialmente cardi tossica, in tutti i pazienti oncologici si raccomanda di eseguire la stratificazione del rischio di tossicità CV.	I	B
Si raccomanda di comunicare i risultati della valutazione del rischio di tossicità CV al paziente e agli altri professionisti sanitari di competenza.	I	C
Nei pazienti classificati a basso rischio di tossicità CV si raccomanda di procedere immediatamente con la terapia antitumorale.	I	C
Nei pazienti classificati a rischio alto o molto alto di tossicità CV si raccomanda l'invio al cardiologo prima di iniziare la terapia antitumorale.	I	C
Nei pazienti classificati a rischio alto o molto alto, prima di iniziare il trattamento si raccomanda di discutere e valutare in team multidisciplinare il rischio/beneficio del trattamento antitumorale cardi tossico.	I	C
Si raccomanda di indirizzare al cardiologo i pazienti con cancro e MCV preesistente o risultati alterati alla valutazione del rischio di tossicità CV al basale che necessitano di terapia antitumorale potenzialmente cardi tossica.	I	C
Tabella 2 delle raccomandazioni per la valutazione ECG in condizioni basali		
In tutti i pazienti che devono iniziare la terapia antitumorale si raccomanda di eseguire un ECG come parte integrante della valutazione del rischio CV al basale.	I	C
Nel caso di alterazioni ECG al basale si raccomanda di indirizzare il paziente al cardiologo.	I	C
Tabella 3 delle raccomandazioni per la valutazione dei biomarker cardiaci prima di iniziare una terapia antitumorale potenzialmente cardi tossica		
La determinazione al basale dei PN e/o della cTn è raccomandata in tutti i pazienti oncologici a rischio di CTRCD quando si preveda la loro misurazione durante il trattamento per identificare l'insorgenza di CTRCD.	I	C
Tabella 4 delle raccomandazioni per le modalità di imaging cardiaco nei pazienti oncologici		
Generali		
L'ecocardiografia è raccomandata come modalità di prima scelta per valutare la funzione cardiaca nei pazienti oncologici.	I	C
L'ecocardiografia 3D è raccomandata come modalità ecocardiografica preferenziale per la determinazione della FEVS.	I	B
La determinazione del GLS, quando disponibile, è raccomandata in tutti i pazienti oncologici sottoposti ad esame ecocardiografico.	I	C
Imaging cardiaco al basale prima di iniziare una terapia potenzialmente cardi tossica		
Prima di iniziare la terapia antitumorale, in tutti i pazienti oncologici a rischio alto o molto alto di tossicità CV si raccomanda di eseguire un esame ETT completo al basale.	I	C
Tabella 5 delle raccomandazioni per la prevenzione primaria della tossicità CV correlata alla terapia antitumorale		
Prima, durante o dopo la terapia antitumorale si raccomanda di trattare i FRCV attenendosi alle linee guida ESC 2021 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica.	I	C
Tabella 6 delle raccomandazioni per la prevenzione secondaria della tossicità CV correlata alla terapia antitumorale		
Prima, durante o dopo la terapia antitumorale si raccomanda di gestire le MCV attenendosi alle relative linee guida ESC.	I	C
Tabella 7 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante chemioterapia con antracicline e nei 12 mesi successivi al completamento della terapia		
ETT		
Prima di iniziare la chemioterapia con antracicline, in tutti i pazienti oncologici si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	I	B
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.	I	B
Nei pazienti a rischio alto o molto alto si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico ogni 2 cicli di trattamento ed entro i primi 3 mesi dal completamento della terapia.	I	C
Biomarker cardiaci		
Prima di iniziare la chemioterapia con antracicline, nei pazienti a rischio alto o molto alto si raccomanda la determinazione dei livelli di PN e cTn al basale.	I	B
Nei pazienti a rischio alto o molto alto sottoposti a chemioterapia con antracicline si raccomanda il monitoraggio dei livelli di PN e cTn prima di ogni ciclo di trattamento e 3 e 12 mesi dopo il completamento della terapia.	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Tabella 8 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia mirata anti-HER2 e nei 12 mesi successivi al completamento della terapia		
ETT		
Prima di iniziare la terapia mirata anti-HER2, in tutti i pazienti si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	I	B
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.	I	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 CV.	I	C
Biomarker cardiaci		
Prima di iniziare la terapia mirata anti-HER2, nei pazienti a rischio alto o molto alto si raccomanda la determinazione dei livelli di PN e cTn al basale.	I	C
Tabella 9 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia con fluoropirimidine		
Prima di iniziare la terapia con fluoropirimidine, si raccomanda di eseguire la valutazione e la stima del rischio CV al basale, con misurazione della PA, ECG, determinazione dell'HbA1c e calcolo dello SCORE2/SCORE2-OP o equivalente.	I	C
Prima di iniziare la terapia con fluoropirimidine, nei pazienti con storia di MCV sintomatica si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	I	C
Tabella 10 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia con VEGFi		
Monitoraggio della PA		
Nei pazienti in terapia con i VEGFi bevacizumab o ramucirumab si raccomanda di misurare la PA ad ogni visita clinica.	I	C
Nei pazienti in terapia con VEGFi si raccomanda il monitoraggio domiciliare della PA da eseguire ogni giorno durante il primo ciclo di trattamento, dopo ogni incremento del dosaggio degli anti-VEGF e ogni 2-3 settimane successivamente.	I	C
Monitoraggio ECG		
Nei pazienti in terapia con VEGFi 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.	I	C
Ecocardiografia		
Nei pazienti a rischio alto o molto alto in terapia con VEGFi o bevacizumab si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	I	C
Tabella 11 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia con TKI BCR-ABL di seconda e terza generazione		
Nei pazienti che necessitano di terapia con TKI BCR-ABL di seconda o terza generazione è raccomandata la valutazione del rischio CV basale.	I	C
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.	I	C
Nei pazienti candidati a terapia con dasatinib si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	I	C
Tabella 12 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia con inibitori della tirosinchinasi di Bruton		
Monitoraggio e gestione della PA		
Nei pazienti in terapia con inibitori di BTK si raccomanda di misurare la PA ad ogni visita clinica.	I	B
Ecocardiografia		
Nei pazienti ad alto rischio candidati a terapia con inibitori di BTK si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	I	C
In tutti i pazienti che sviluppano FA durante terapia con inibitori di BTK si raccomanda di eseguire l'ETT.	I	C
FA		
Nei pazienti in terapia con inibitori di BTK si raccomanda di eseguire uno screening opportunistico per la FA mediante la rilevazione del polso o l'acquisizione di un tracciato ECG ad ogni visita clinica.	I	C
Tabella 13 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante trattamento per MM		
Monitoraggio della PA		
Nei pazienti in trattamento con PI si raccomanda di misurare la PA ad ogni visita clinica.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Biomarker cardiaci		
Prima di iniziare il trattamento con PI, nei pazienti a rischio alto o molto alto si raccomanda la determinazione dei livelli di PN.	I	C
Nei pazienti con AL-CA si raccomanda la determinazione dei livelli di PN e di cTn al basale e ogni 3-6 mesi.	I	B
ETT		
In tutti i pazienti con MM candidati a trattamento con PI si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale, comprensivo della valutazione per AL-CA.	I	C
Profilassi del TEV		
Nei pazienti con MM e pregresso TEV è raccomandato l'uso di EBPM a dosaggio terapeutico.	I	B
Nei pazienti con MM che presentano fattori di rischio correlati a TEV (ad esclusione di pregresso TEV) è raccomandato l'uso di EBPM a dosaggio profilattico per almeno i primi 6 mesi di trattamento.	I	A
Tabella 14 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia combinata con inibitori di RAF e MEK		
Si raccomanda il monitoraggio della PA ad ogni visita clinica e il monitoraggio ambulatoriale da eseguire ogni settimana durante i primi 3 mesi di trattamento e ogni mese successivamente.	I	C
Nei pazienti in terapia con cobimetinib/vemurafenib si raccomanda di eseguire un ECG dopo 2 e 4 settimane dall'inizio del trattamento e ogni 3 mesi successivamente.	I	C
In tutti i pazienti a rischio alto o molto alto candidati a terapia combinata con inibitori di RAF e MEK si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	I	C
Tabella 15 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante immunoterapia		
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.	I	B
Prima di iniziare la terapia con ICI, nei pazienti ad alto rischio si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	I	B
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.	I	C
Tabella 16 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante ADT per carcinoma prostatico		
Nei pazienti in ADT senza preesistente MCV si raccomanda di valutare il rischio CV al basale e di stimare il rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni con il sistema SCORE2 o SCORE2-OP.	I	B
Nei pazienti a rischio di prolungamento del QTc durante ADT si raccomanda di eseguire un ECG basale e controlli ECG seriati.	I	B
Durante ADT si raccomanda di valutare il rischio CV ogni 12 mesi.	I	B
Tabella 17 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia endocrina per carcinoma mammario		
Nelle pazienti con BC in terapia endocrina senza preesistente MCV si raccomanda di valutare il rischio CV al basale e di stimare il rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni con il sistema SCORE2 o SCORE2-OP.	I	C
Nelle pazienti con BC in terapia endocrina ad alto rischio di eventi CV (fatali e non fatali) a 10 anni in base al sistema SCORE2 o SCORE2-OP si raccomanda di eseguire la valutazione del rischio CV ogni 12 mesi.	I	C
Tabella 18 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia con inibitori delle chinasi 4/6 ciclina-dipendenti		
In tutti i pazienti oncologici in trattamento con ribociclib si raccomanda di monitorare il QTc al basale e dopo 14 e 28 giorni.	I	A
In tutti i pazienti oncologici in trattamento con ribociclib si raccomanda di monitorare il QTc ad ogni incremento del dosaggio.	I	B
Tabella 19 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapia con inibitori di EGFR e ALK		
Prima di iniziare la terapia con inibitori di EGFR e ALK, si raccomanda di eseguire nel paziente una valutazione del rischio CV al basale.	I	C
Prima di iniziare la terapia con osimertinib, in tutti i pazienti si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Tabella 20 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio basale e per il monitoraggio durante terapie CAR-T e TIL		
Prima di iniziare la terapia CAR-T o TIL, in tutti i pazienti si raccomanda di eseguire un ECG e la determinazione dei livelli di PN e cTn al basale.	I	C
Prima di iniziare la terapia CAR-T o TIL, nei pazienti con MCV preesistente si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico al basale.	I	C
Nei pazienti che sviluppano CRS di grado ≥ 2 secondo i criteri ASTCT si raccomanda la determinazione dei livelli di PN e cTn e l'esecuzione di un esame ecocardiografico.	I	C
Tabella 21 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio basale prima della radioterapia con volume cardiaco irradiato		
Si raccomanda di valutare il rischio CV al basale e di stimare il rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni con il sistema SCORE2 o SCORE2-OP.	I	B
Tabella 22 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio basale nei pazienti indirizzati a HSCT		
In tutti i pazienti sottoposti ad HSCT si raccomanda di eseguire una valutazione del rischio CV al basale e seriata (a 3 e 12 mesi e ogni anno successivamente) comprensiva di misurazione della PA, ECG, profilo lipidico e HbA1c.	I	C
In tutti i pazienti che devono essere sottoposti ad HSCT si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico.	I	C
Tabella 23 delle raccomandazioni per la gestione delle MCV e della tossicità CV correlata alla terapia antitumorale nei pazienti in trattamento oncologico		
Ai fini di un workup diagnostico ottimale e della gestione dei pazienti oncologici con tossicità CV di nuovo riscontro durante o dopo la terapia antitumorale si raccomanda una valutazione CV specialistica.	I	C
Tabella 24 delle raccomandazioni per la gestione della CTRCD durante chemioterapia con antracicline		
CTRCD sintomatica indotta dalla chemioterapia con antracicline		
Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica durante chemioterapia con antracicline è raccomandato il trattamento dello SC.	I	B
Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica severa si raccomanda di sospendere la chemioterapia con antracicline.	I	C
Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica moderata si raccomanda di sospendere temporaneamente la chemioterapia con antracicline e di adottare un approccio multidisciplinare nel valutare l'opportunità di riprendere il trattamento.	I	C
Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica lieve si raccomanda di adottare un approccio multidisciplinare nel valutare l'opportunità di interrompere o continuare la chemioterapia con antracicline.	I	C
CTRCD asintomatica indotta dalla chemioterapia con antracicline		
Nei pazienti che sviluppano CTRCD asintomatica moderato-severa si raccomanda di sospendere temporaneamente la chemioterapia con antracicline e di iniziare il trattamento dello SC.	I	C
In tutti i pazienti con CTRCD asintomatica moderato-severa si raccomanda di adottare un approccio multidisciplinare nel valutare l'opportunità di riprendere il trattamento.	I	C
Nei pazienti asintomatici con FEVS $\geq 50\%$ che presentano una riduzione significativa del GLS o un'elevazione $>ULN$ della troponina o dei PN si raccomanda di proseguire la chemioterapia con antracicline.	I	C
Tabella 25 delle raccomandazioni per la gestione della CTRCD durante terapia anti-HER2		
CTRCD sintomatica indotta dalla terapia anti-HER2		
Nei pazienti con FEVS $<50\%$ che sviluppano CTRCD sintomatica moderato-severa durante terapia anti-HER2 si raccomanda il trattamento dello SC.	I	B
Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica moderato-severa si raccomanda di sospendere temporaneamente la terapia anti-HER2 e di adottare un approccio multidisciplinare nel valutare l'opportunità di riprendere il trattamento dopo il miglioramento della funzione VS e la risoluzione della sintomatologia.	I	C
Nei pazienti che sviluppano CTRCD sintomatica lieve si raccomanda di istituire il trattamento dello SC e di adottare un approccio multidisciplinare nel valutare l'opportunità di continuare o interrompere la terapia anti-HER2.	I	C
CTRCD asintomatica indotta dalla terapia anti-HER2		
Nei pazienti che sviluppano CTRCD asintomatica severa si raccomanda di sospendere temporaneamente la terapia anti-HER2 e di iniziare il trattamento dello SC.	I	C
Nei pazienti con CTRCD asintomatica severa si raccomanda di adottare un approccio multidisciplinare nel valutare l'opportunità di riprendere la terapia anti-HER2.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti che sviluppano CTRCD asintomatica lieve (FEVS $\geq 50\%$) si raccomanda di continuare la terapia anti-HER2 sotto ripetuto monitoraggio cardiaco.	I	C
Nei pazienti che sviluppano CTRCD asintomatica moderata (FEVS 40-49%) in corso di terapia anti-HER2 si raccomanda il trattamento con ACE-I/ARB e beta-bloccanti.	I	C
Tabella 26 delle raccomandazioni per la diagnosi e la gestione della miocardite correlata alla terapia con ICI		
Per la diagnosi di miocardite correlata alla terapia con ICI si raccomanda di determinare i livelli di cTn, eseguire un ECG e l'imaging CV (ecocardiografia e RMC).	I	B
Nei pazienti con sospetta miocardite correlata alla terapia con ICI si raccomanda di sospendere temporaneamente il trattamento con ICI fino alla conferma o esclusione della diagnosi.	I	C
Nei pazienti con diagnosi confermata di miocardite correlata alla terapia con ICI si raccomanda di interrompere il trattamento con ICI.	I	C
In tutti i pazienti sintomatici con miocardite correlata alla terapia con ICI si raccomanda il monitoraggio ECG continuo per valutare l'insorgenza di nuovo blocco AV o di tachiaritmie durante la fase acuta.	I	C
Nei pazienti oncologici con diagnosi confermata di miocardite correlata alla terapia con ICI si raccomanda di instaurare precocemente il trattamento con corticosteroidi ad alte dosi.	I	C
Per il trattamento della miocardite correlata alla terapia con ICI si raccomanda di proseguire la somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi fino alla risoluzione dei sintomi, della disfunzione sistolica VS, dei disturbi di conduzione e della riduzione significativa dei livelli di cTn.	I	C
Nei pazienti con miocardite fulminante correlata alla terapia con ICI si raccomanda il ricovero in ICU (livello 3), la somministrazione di metilprednisolone e.v. e un trattamento CV ottimale compreso il supporto meccanico (se indicato).	I	C
In pazienti selezionati con pregressa miocardite correlata alla terapia con ICI priva di complicanze si raccomanda di valutare in team multidisciplinare l'opportunità di riprendere il trattamento con ICI.	I	C
Tabella 27 delle raccomandazioni per la diagnosi e la gestione della TTS nei pazienti oncologici		
Per escludere la presenza di SCA si raccomanda di eseguire l'angiografia coronarica (invasiva o CCTA).	I	C
Per escludere la presenza di miocardite e IM si raccomanda di eseguire la RMC.	I	B
Nella fase acuta della TTS non è raccomandato l'utilizzo di farmaci che inducono un prolungamento dell'intervallo QT.	III	C
Tabella 28 delle raccomandazioni per la gestione delle SCA nei pazienti in terapia antitumorale		
Nei pazienti oncologici con STEMI o SCA-NSTE ad alto rischio che hanno un'aspettativa di vita ≥ 6 mesi si raccomanda di adottare una strategia invasiva.	I	B
Nei pazienti nei quali si sospetti che la terapia antitumorale sia una concausa si raccomanda di sospendere temporaneamente il trattamento oncologico.	I	C
Nei pazienti oncologici con trombocitopenia e SCA non è raccomandato il trattamento con aspirina se presentano una conta piastrinica $< 10\,000/\mu\text{L}$.	III	C
Nei pazienti oncologici con trombocitopenia e SCA non è raccomandato il trattamento con clopidogrel se presentano una conta piastrinica $< 30\,000/\mu\text{L}$, né con prasugrel o ticagrelor se presentano una conta piastrinica $< 50\,000/\mu\text{L}$.	III	C
Tabella 29 delle raccomandazioni per la gestione delle SCC nei pazienti in terapia antitumorale		
Nei pazienti oncologici con SCC sottoposti a rivascularizzazione si raccomanda una durata della DAPT personalizzata in base al rischio ischemico/trombotico ed emorragico, al tipo e allo stadio del tumore e alla terapia antitumorale in atto.	I	C
Tabella 30 delle raccomandazioni per la gestione delle VHD nei pazienti in terapia antitumorale		
Per la gestione dei pazienti oncologici con preesistente VHD severa si raccomanda di attenersi alle linee guida ESC/EACTS 2021 sulla gestione delle VHD, tenendo in considerazione la prognosi del cancro e le preferenze del paziente.	I	C
Per la gestione dei pazienti oncologici che sviluppano una nuova VHD durante terapia antitumorale si raccomanda di attenersi alle linee guida ESC/EACTS 2021 sulla gestione delle VHD, tenendo in considerazione la prognosi del cancro e le comorbidità del paziente.	I	C
Tabella 31 delle raccomandazioni per la gestione della FA nei pazienti in terapia antitumorale		
La terapia anticoagulante a lungo termine è raccomandata per la prevenzione dell'ictus/tromboembolismo sistemico nei pazienti oncologici con FA e $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ score ≥ 2 (se uomini) o ≥ 3 (se donne), come da indicazioni delle linee guida ESC 2020 per la diagnosi e il trattamento della FA.	I	C
Nei pazienti oncologici con FA si raccomanda di valutare il rischio tromboembolico ed emorragico durante il follow-up.	I	C
La terapia antiaggregante e l'impiego profilattico di EBPM non sono raccomandati per la prevenzione dell'ictus/tromboembolismo sistemico nei pazienti con cancro e FA.	III	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Tabella 32 delle raccomandazioni per la gestione del prolungamento del QTc e delle aritmie ventricolari nei pazienti in terapia antitumorale		
Come gestire il paziente oncologico con prolungamento del QTc		
Nei pazienti che sviluppano TdP o tachiaritmia ventricolare sostenuta in corso di trattamento si raccomanda di interrompere la somministrazione dei farmaci antitumorali che inducono un prolungamento del QTc.	I	C
Nei pazienti sintomatici con QTcF ≥ 500 ms si raccomanda di sospendere temporaneamente la somministrazione dei farmaci antitumorali che inducono un prolungamento del QTc e di eseguire ECG ripetuti ogni 24 h fino alla risoluzione del prolungamento del QTc.	I	C
Nei pazienti oncologici con QTcF ≥ 500 ms si raccomanda di sospendere immediatamente qualsiasi farmaco nocivo e di correggere le alterazioni elettrolitiche ed eventuali altri fattori di rischio.	I	C
Nei pazienti oncologici asintomatici con QTcF 480-500 ms in trattamento con farmaci antitumorali che inducono un prolungamento del QTc si raccomanda di eseguire il monitoraggio ECG ogni settimana.	I	C
Dopo ogni incremento del dosaggio dei farmaci antitumorali che inducono un prolungamento del QTc si raccomanda di eseguire un ECG a 12 derivazioni.	I	C
Ripresa della terapia antitumorale con farmaci che inducono un prolungamento del QTc		
Nei pazienti che hanno sviluppato un significativo prolungamento del QTcF, prima di riprendere la terapia con farmaci antitumorali che inducono un prolungamento del QTc si raccomanda una discussione multidisciplinare per valutare l'opportunità di trattamenti alternativi.	I	C
Nei pazienti oncologici nei quali viene ripresa la terapia con farmaci antitumorali che inducono un prolungamento del QTc si raccomanda di eseguire il monitoraggio ECG ogni settimana nelle prime 4-6 settimane e ogni mese successivamente.	I	C
Tabella 33 delle raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione arteriosa nei pazienti in terapia antitumorale		
Raccomandazioni generali		
Si raccomanda di trattare efficacemente l'ipertensione arteriosa indotta dalla terapia antitumorale per evitare di dover interrompere il trattamento antitumorale e per prevenire l'insorgenza di complicanze CV.	I	C
Durante terapia antitumorale si raccomandano valori target di PA sistolica/diastolica $<140/90$ mmHg.	I	C
Si raccomanda di valutare il rischio coincidente correlato al cancro e CV in presenza di valori di PA sistolica/diastolica $\geq 180/110$ mmHg, rinviando l'inizio di qualsiasi terapia antitumorale associata allo sviluppo di ipertensione o interrompendola momentaneamente fino a quando la PA non risulti ben controllata a valori <160 mmHg (sistolica) e <100 mmHg (diastolica).	I	C
Trattamento dell'ipertensione arteriosa indotta dalla terapia antitumorale		
Gli ACE-I o ARB sono raccomandati come farmaci antipertensivi di prima scelta per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti oncologici.	I	B
I CCB diidropiridinici sono raccomandati come farmaci antipertensivi di seconda scelta nei pazienti oncologici con PA non controllata.	I	C
La terapia d'associazione con un ACE-I o ARB e un CCB diidropiridinico è raccomandata nei pazienti oncologici con PA sistolica/diastolica $\geq 160/100$ mmHg.	I	C
Il diltiazem e il verapamil non sono raccomandati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa nei pazienti oncologici a causa delle interazioni farmacologiche.	III	C
Tabella 34 delle raccomandazioni per la gestione del TEV nei pazienti in terapia antitumorale		
Apixaban, edoxaban e rivaroxaban sono raccomandati per il trattamento del TEV sintomatico o incidentale nei pazienti oncologici che non presentano controindicazioni.	I	A
Le EBPM sono raccomandate per il trattamento del TEV sintomatico o incidentale nei pazienti oncologici con una conta piastrinica $>50000/\mu\text{l}$.	I	A
TEV correlato a catetere venoso		
Nei pazienti con TEV correlato a catetere venoso si raccomanda una durata della terapia anticoagulante di almeno 3 mesi o l'estensione a lungo termine se il catetere viene lasciato <i>in situ</i> .	I	C
Tabella 35 delle raccomandazioni per la profilassi del TEV durante terapia antitumorale		
Nei pazienti oncologici sottoposti a chirurgia maggiore addominale o pelvica a cielo aperto o in laparoscopia a basso rischio emorragico e ad alto rischio di TEV è raccomandata la profilassi prolungata con EPBM per 4 settimane dopo l'intervento.	I	B

(continua)

LINEE GUIDA ESC 2022 CARDIO-ONCOLOGIA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti oncologici ospedalizzati o costretti ad allettamento prolungato o con ridotta mobilità, in assenza di sanguinamento o di altre controindicazioni è indicato il trattamento profilattico con EBPM per la prevenzione primaria del TEV.	I	B
Prima di instaurare la terapia anticoagulante profilattica per la prevenzione primaria del TEV si raccomanda di discutere con il paziente dei relativi effetti benefici e nocivi, della prognosi del cancro, dei costi e della durata del trattamento.	I	C
Tabella 36 delle raccomandazioni per la gestione della PAD durante terapia antitumorale		
Nei pazienti che sviluppano PAD sintomatica di nuova insorgenza si raccomanda di adottare un approccio multidisciplinare nel valutare l'opportunità di continuare o interrompere la terapia antitumorale causativa.	I	C
Tabella 37 delle raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione polmonare durante terapia antitumorale		
Nei pazienti con incremento sintomatico o asintomatico della TRV di picco a valori >3.4 m/s si raccomanda di eseguire il cateterismo cardiaco destro e di sospendere la terapia con dasatinib.	I	C
Nei pazienti con IAP indotta dalla terapia con dasatinib o con nuovo incremento asintomatico della TRV di picco a valori >3.4 m/s si raccomanda di utilizzare un anti-BCR-ABL alternativo dopo normalizzazione della TRV di picco a valori <2.8 m/s.	I	C
Tabella 38 delle raccomandazioni per la gestione delle malattie del pericardio nei pazienti in terapia antitumorale		
Raccomandazioni generali		
Per la diagnosi e la gestione della pericardite acuta nei pazienti oncologici si raccomanda di attenersi alle linee guida ESC 2015 sulla diagnosi e il trattamento delle malattie del pericardio e di valutare in team multidisciplinare l'opportunità o meno di interrompere la terapia antitumorale.	I	C
Diagnosi e gestione della pericardite correlata alla terapia con ICI		
Per confermare la diagnosi, valutare le conseguenze emodinamiche della malattia del pericardio ed escludere la presenza di concomitante miocardite si raccomanda di utilizzare le tecniche di imaging CV multimodale (ecocardiografia, RMC ± TC), di eseguire un ECG e di determinare i livelli dei biomarcatori cardiaci.	I	C
Nei pazienti con pericardite correlata alla terapia con ICI si raccomanda la somministrazione di prednisolone e colchicina.	I	C
Nei pazienti con diagnosi accertata di pericardite correlata alla terapia con ICI che presentano versamento pericardico moderato-severo si raccomanda di interrompere il trattamento con ICI.	I	C
Prima di riprendere la terapia con ICI si raccomanda di valutarne l'opportunità in team multidisciplinare.	I	C
Tabella 39 delle raccomandazioni per la valutazione del rischio CV dopo completamento della terapia antitumorale		
Si raccomanda di educare e supportare i pazienti oncologici affinché adottino uno stile di vita salutare.	I	C
Si raccomanda di educare i pazienti oncologici su come riconoscere i primi segni e sintomi di MCV.	I	C
Si raccomanda di valutare i FRCV nei primi 12 mesi dalla fine del trattamento oncologico e successivamente secondo quanto indicato nelle linee guida ESC 2021 sulla prevenzione delle MCV nella pratica clinica.	I	B
Nei pazienti asintomatici ad alto rischio si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico e la determinazione dei livelli sierici dei biomarker cardiaci dopo 3 e 12 mesi dal completamento della terapia antitumorale.	I	B
Nei pazienti oncologici con sintomi cardiaci di nuova insorgenza o nuove alterazioni asintomatiche all'esame ecocardiografico e/o elevati livelli sierici dei biomarker cardiaci alla valutazione di fine trattamento si raccomanda l'invio a visita specialistica cardiologica.	I	C
Nei pazienti che hanno sviluppato CTRCD durante terapia antitumorale si raccomanda di proseguire la terapia CV a lungo termine.	I	C
Nei pazienti che hanno sviluppato ipertensione da TKI durante terapia antitumorale si raccomanda di ottimizzare il follow-up e il trattamento CV.	I	C
Nei pazienti che hanno sviluppato tossicità vascolari durante terapia antitumorale si raccomanda di ottimizzare il follow-up e il trattamento CV.	I	C
Nei pazienti che hanno sviluppato un prolungamento del QT o LQTS durante terapia antitumorale si raccomanda di eseguire l'ECG nel follow-up.	I	C
Tabella 40 delle raccomandazioni per la sorveglianza CV negli adulti asintomatici sopravvissuti al cancro in età pediatrica e adolescenziale		
Si raccomanda di educare gli adulti sopravvissuti al cancro in età pediatrica e adolescenziale trattati con antracicline, mitoxantrone e/o con volume di RT includente il cuore, nonché i loro operatori sanitari, relativamente al fatto che sono a più alto rischio CV.	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Negli adulti sopravvissuti al cancro in età pediatrica e adolescenziale trattati con antracicline, mitoxantrone e/o con volume di RT includente il cuore si raccomanda uno screening annuale per i FRCV modificabili.	I	C
Nelle pazienti adulte sopravvissute al cancro in età pediatrica e adolescenziale si raccomanda una valutazione CV prima di intraprendere una gravidanza o nel corso del primo trimestre.	I	C
Tabella 41 delle raccomandazioni per la sorveglianza CV negli adulti asintomatici sopravvissuti al cancro		
Nei CS adulti che sono stati trattati con farmaci antitumorali potenzialmente cardiotossici o con RT si raccomanda una valutazione annuale del rischio CV, comprensiva di ECG e determinazione dei PN, e il controllo dei FRCV.	I	B
Allo scopo di pianificare il follow-up a lungo termine si raccomanda di ri-stratificare il rischio di tossicità CV dopo 5 anni dal completamento della terapia.	I	C
Tabella 42 delle raccomandazioni per gli adulti sopravvissuti al cancro che sviluppano CTRCD a distanza dal completamento della terapia antitumorale cardiotossica		
Nei CS adulti con CTRCD moderata asintomatica è raccomandato il trattamento con ACE-I/ARB e/o beta-bloccanti.	I	B
Tabella 43 delle raccomandazioni per gli adulti sopravvissuti al cancro affetti da CAD		
CAD asintomatica indotta dalla radioterapia rilevata durante la sorveglianza		
Nei CS asintomatici con evidenza alla CCTA di CAD moderato-severa di nuova insorgenza indotta dalla radioterapia si raccomanda di eseguire un test da sforzo non invasivo allo scopo di orientare il trattamento guidato dall'ischemia.	I	C
Nei pazienti con CAD indotta dalla radioterapia ed ischemia inducibile o CAD severa del tronco comune si raccomanda la discussione in TMD ai fini del processo decisionale clinico.	I	C
CAD sintomatica		
Nei CS con CAD indotta dalla radioterapia eleggibili a BPAC si raccomanda la valutazione preoperatoria della pervietà dell'AMI destra e sinistra, dell'accesso venoso e della guarigione della ferita sternale.	I	C
Tabella 44 delle raccomandazioni per gli adulti sopravvissuti al cancro affetti da VHD		
Nei CS con VHD severa si raccomanda di adottare un approccio in TMD per discutere e definire il rischio chirurgico.	I	C
Tabella 46 delle raccomandazioni per il monitoraggio CV durante la gravidanza nelle donne sopravvissute al cancro		
Nelle CS ad alto rischio si raccomanda il counseling pre-gravidanza e la gestione durante la gravidanza e il parto da parte di un pregnancy heart team multidisciplinare.	I	C
Nelle CS con storia di CTRCD che stanno pianificando una gravidanza si raccomanda di eseguire una valutazione CV al basale comprensiva di anamnesi, esame obiettivo, ECG, determinazione dei PN ed esame ecocardiografico.	I	C
Nelle CS ad alto rischio che sono state trattate con terapia antitumorale potenzialmente cardiotossica e nelle quali non è stata eseguita una valutazione CV al basale si raccomanda una valutazione CV comprensiva di esame ecocardiografico a 12 settimane di gravidanza.	I	C
Tabella 47 delle raccomandazioni per la valutazione CV e il monitoraggio nelle pazienti oncologiche in gravidanza		
Nelle pazienti oncologiche in gravidanza che devono essere sottoposte a terapia antitumorale cardiotossica si raccomanda la gestione da parte di un TMD esperto (pregnancy heart team) in un centro specialistico.	I	C
Nelle donne in gravidanza si raccomanda di eseguire una valutazione della funzione cardiaca prima di iniziare la terapia antitumorale cardiotossica, comprensiva di storia clinica, esame obiettivo, ECG ed esame ecocardiografico.	I	C
Tabella 48 delle raccomandazioni per le VHD secondarie a sindrome da carcinoide		
In tutti i pazienti con sindrome da carcinoide ed elevati livelli di PN e/o segni clinici di cardiopatia da carcinoide si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico per identificare il coinvolgimento cardiaco da carcinoide e per la sorveglianza ogni 3 o 6 mesi in base alla gravità del coinvolgimento cardiaco e delle condizioni cliniche.	I	B
Prima di ogni procedura invasiva o di chirurgia cardiaca si raccomanda di discutere in TMD della terapia medica ottimale per prevenire le crisi da carcinoide.	I	C
Nei pazienti sintomatici con VHD tricuspide o polmonare severa dovuta a sindrome da carcinoide e un'aspettativa di vita ≥ 1 anno si raccomanda la sostituzione valvolare chirurgica.	I	C
Nei pazienti sintomatici con VHD mitralica o aortica severa dovuta a sindrome da carcinoide e un'aspettativa di vita ≥ 1 anno si raccomanda la sostituzione o la riparazione valvolare chirurgica.	I	C
Tabella 49 delle raccomandazioni per la diagnosi e il monitoraggio della AL-CA		
Per la diagnosi di AL-CA nei pazienti con discrasie plasmacellulari si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico e la determinazione dei livelli di PN e cTn.	I	B
Nei pazienti con sospetta AL-CA si raccomanda di eseguire la RMC.	I	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Tabella 50 delle raccomandazioni per la stratificazione del rischio e il monitoraggio dei pazienti portatori di CIED sottoposti a RT		
Prima di iniziare il trattamento si raccomanda di eseguire la stratificazione del rischio tenendo conto dell'energia e del tipo di radiazione previsti, della dose di radiazione al CIED, del tipo di dispositivo impiantato e della dipendenza da pacemaker.	I	C
In tutti i pazienti sottoposti a RT si raccomanda di effettuare un controllo del CIED prima e dopo il completamento della RT, nonché durante la RT in base al rischio individuale.	I	C
Nei pazienti portatori di CIED sottoposti a RT ad alto rischio di aritmie e/o malfunzionamento del dispositivo si raccomanda di eseguire il monitoraggio ECG e/o di misurare la saturazione di ossigeno nel corso di ciascuna sessione di RT.	I	C

3D, tridimensionale; ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; AL-CA, amiloidosi cardiaca da catene leggere; ADT, terapia di deprivazione androgenica; AL-CA, amiloidosi cardiaca da catene leggere; ALK, chinasi del linfoma anaplastico; AMI, arteria mammaria interna; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy; AV, atrioventricolare; BC, carcinoma mammario; BCR-ABL, breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus; BPAC, bypass aortocoronario; BTK, tirosinchinasi di Bruton; CAD, malattia coronarica; CAR-T, cellule T con recettore chimerico per l'antigene; CCB, calcio-antagonisti; CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica; CHA₂DS₂-VASc, scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età ≥75 anni (2 punti), diabete mellito, ictus (2 punti) - malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile; CIED, dispositivo elettronico cardiaco impiantabile; CRS, sindrome da rilascio di citochine; CS, sopravvissuti al cancro; cTn, troponina cardiaca; CTRCD, disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale; CV, cardiovascolare; DAPT, duplice terapia antiaggregante; EACTS, European Association for Cardio-Thoracic Surgery; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ECG, elettrocardiogramma; EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; ESC, Società Europea di Cardiologia; ETT, ecocardiografia transtoracica; e.v., per via endovenosa; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; GLS, strain longitudinale globale; HbA1c, emoglobina glicata; HER2, recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano; HSCT, trapianto di cellule staminali ematopoietiche; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; ICI, inibitori del checkpoint immunitario; ICU, unità di terapia intensiva; IM, infarto miocardico; LQTS, sindrome del QT lungo; MCV, malattia cardiovascolare; MEK, proteinchinasi mitogeno-attivata; MM, mieloma multiplo; PA, pressione arteriosa; PAD, arteriopatia periferica; PI, inibitori del proteasoma; PN, peptidi natriuretici; QTc, intervallo QT corretto; QTcF, intervallo QT corretto con la formula di Fridericia; RAF, fibrosarcoma rapidamente accelerato; RMC, risonanza magnetica cardiaca; RT, radioterapia; SC, scompenso cardiaco; SCA, sindrome coronarica acuta; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; SCC, sindrome coronarica cronica; SCORE2, Systematic Coronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; TC, tomografia computerizzata; TdP, torsione di punta; TEV, tromboembolismo venoso; TIL, linfociti infiltranti il tumore; TKI, inibitori della tirosinchinasi; TMD, team multidisciplinare; TRV, velocità di rigurgito tricuspide; TTS, sindrome Takotsubo; ULN, limite superiore di normalità; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare; VEGFi, inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare; VHD, valvulopatia; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

16. INDICATORI DI QUALITÀ PER LA CARDIO-ONCOLOGIA

Gli indicatori di qualità sono strumenti che possono essere utilizzati sia per valutare la qualità dell'assistenza, in termini di procedimenti strutturali, processi di cura ed outcome clinico³⁵, sia per migliorare l'aderenza alle raccomandazioni delle linee guida, mediante un controllo della qualità ed un approccio di benchmarking da parte degli erogatori dell'assistenza^{836,837}. Come tali, il loro ruolo nel guidare il miglioramento delle cure e dell'outcome delle MCV è sempre più riconosciuto e suscita l'interesse delle autorità sanitarie, delle organizzazioni professionali e del settore pubblico e privato⁸³⁵.

L'ESC ritiene sia necessario misurare e riportare la qualità e gli outcome delle cure CV e, in quest'ottica, ha elaborato un metodo per sviluppare degli indicatori di qualità mirati a quantificare le cure e gli outcome relativi alle MCV⁸³⁵. Parallelamente alla stesura di queste linee guida, è stato avviato un procedimento per sviluppare una serie di indicatori di qualità specifici per la cardio-oncologia, applicando la metodologia ESC e in collaborazione con i rappresentanti dei pazienti e gli esperti del settore. La lista completa di tali indicatori di qualità, insieme alle loro specifiche e al processo di sviluppo, saranno oggetto di un'altra pubblicazione.

17. MATERIALE SUPPLEMENTARE

Il materiale supplementare è disponibile sul sito web dello *European Heart Journal*.

BIBLIOGRAFIA

- Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:280-299.
- Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1287-1306.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-249.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37:2768-2801.
- Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van Der Meer P, et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;40:1756-1763.
- Michel G, Mulder RL, van der Pal HJH, Skinner R, Bárdi E, Brown MC, et al. Evidence-based recommendations for the organization of long-term follow-up care for childhood and adolescent cancer survivors: a report from the PanCancer-SurFup Guidelines Working Group. *J Cancer Surviv* 2019;13:759-772.
- Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;16:e123-e136.
- van Kalsbeek RJ, Mulder RLRL, Skinner R, Kremer LCMCM. The concept of cancer survivorship and models for long-term follow-up. *Front Horm Res* 2021;54:1-15.
- Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:474-502.
- Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:503-522.
- Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e997-e1012.
- Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to re-

- ceive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1945-1960.
13. Battisti NML, Andres MS, Lee KA, Ramalingam S, Nash T, Mappouridou S, et al. Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2021;188:149-163.
 14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.
 15. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1819-1824.
 16. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1540-1549.
 17. Delombaerde D, Vervloet D, Franssen C, Croes L, Gremontprez F, Prene H, et al. Clinical implications of isolated troponinemia following immune checkpoint inhibitor therapy. *ESMO Open* 2021;6:100216.
 18. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158-3176.
 19. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-3337.
 20. Vandenberk B, Vandael E, Robyns T, Vandenbergh J, Garweg C, Foulon V, et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003264.
 21. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2017;35:893-911.
 22. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;31:171-190.
 23. Rossello X, Dorresteijn JAN, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;18:534-544.
 24. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Ewer MS, et al. Seven-year follow-up analysis of function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3792-3799.
 25. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000472.
 26. Rushton M, Johnson C, Dent S. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: testing a clinical risk score in a real-world cardio-oncology population. *Curr Oncol* 2017;24:176-180.
 27. Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, Chang J, Gelmon K, Sandor D, et al. The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastatic breast cancer receiving anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:443-450.
 28. Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu J V, et al. Development and validation of a multivariable prediction model for major adverse cardiovascular events after early stage breast cancer: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3913-3920.
 29. Kang Y, Assuncao BL, Denduluri S, McCurdy S, Luger S, Lefebvre B, et al. Symptomatic heart failure in acute leukemia patients treated with anthracyclines. *JACC CardioOncol* 2019;1:208-217.
 30. Martín García A, Mitro C, Mazón Ramos P, García Sanz R, Virizuela JA, Arenas M, et al. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AECC, and AECC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;74:438-448.
 31. Caro-Codón J, López-Fernández T, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Rodríguez IR, Gómez Prieto P, et al. Cardiovascular risk factors during cancer treatment. Prevalence and prognostic relevance: insights from the CARDIOTOX registry. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29(6):859-868.
 32. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, Ness KK, Van Der Pal HJH, Van Dalen EC, et al. Derivation of anthracycline and anthraquinone equivalence ratios to doxorubicin for late-onset cardiotoxicity. *JAMA Oncol* 2019;5:864-871.
 33. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, Shah M, Tan LL, Chambers V, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom – a five-year experience. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1721-1731.
 34. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation* 2016;133:1104-1114.
 35. Caocci G, Mulas O, Abruzzese E, Luciano L, Iurlo A, Attolico I, et al. Arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with ponatinib in the real-life practice are predicted by the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) chart. *Hematol Oncol* 2019;37:296-302.
 36. Libby P, Sidlow R, Lin AE, Gupta D, Jones LW, Moslehi J, et al. Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:567-577.
 37. García-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Córdoba MA, Lunde IG, Wakimoto H, Smith AM, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2019;140:31-41.
 38. Bhatia S. Genetics of anthracycline cardiomyopathy in cancer survivors. *JACC CardioOncol* 2020;2:539-552.
 39. Katzke VA, Kaaks R, Kühn T. Lifestyle and cancer risk. *Cancer J* 2015;21:104-110.
 40. Sharifi-Rad J, Rodrigues CF, Sharopov F, Docea AO, Karaca AC, Sharifi-Rad M, et al. Diet, lifestyle and cardiovascular diseases: linking pathophysiology to cardioprotective effects of natural bioactive compounds. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:2326.
 41. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope CA, et al. Outdoor air pollution and cancer: an overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin* 2020;70:460-479.
 42. Lind PM, Lind L. Are persistent organic pollutants linked to lipid abnormalities, atherosclerosis and cardiovascular disease? A review. *J Lipid Atheroscler* 2020;9:334-348.
 43. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, et al. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2290-2309.
 44. Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. *Card Electrophysiol Clin* 2015;7:341-355.
 45. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007724.
 46. Curigliano G, Spitaleri G, Fingert HJ, de Braud F, Sessa C, Loh E, et al. Drug-induced QTc interval prolongation: a proposal towards an efficient and safe anticancer drug development. *Eur J Cancer* 2008;44:494-500.
 47. Viganego F, Singh R, Fradley MG. Arrhythmias and other electrophysiology issues in cancer patients receiving chemotherapy or radiation. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:52.
 48. Curigliano G, Spitaleri G, De Braud F, Cardinale D, Cipolla C, Civelli M, et al. QTc prolongation assessment in anticancer drug development: clinical and methodological issues. *Ecanermediscience* 2009;3:130.
 49. Salem J-E, Nguyen LS, Moslehi JJ, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Roden DM, et al. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. *Eur Heart J* 2021;42:3915-3928.
 50. Lentz R, Feinglass J, Ma S, Akhter N. Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment. *Leuk Lymphoma* 2019;60:1447-1453.
 51. Mato AR, Clasen S, Pickens P, Gashonia L, Rhodes J, Svoboda J, et al. Left atrial abnormality (LAA) as a predictor of ibrutinib-associated atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Biol Ther* 2018;19:1-2.
 52. Singla A, Hogan WJ, Ansell SM, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al. Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1233-1237.
 53. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1966-1983.
 54. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:1504-1524.
 55. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settlemier S, Al-Rashid F, Rassaf T, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2020;22:350-361.
 56. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:1042-1049.
 57. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145-153.
 58. Xue K, Gu JJ, Zhang Q, Liu X, Wang J, Li XQ, et al. Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: results from a randomized prospective clinical trial. *Oncotarget* 2016;7:32519-32531.
 59. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-2754.
 60. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Longitudinal changes in multiple biomarkers are associated with cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Clin Chem* 2015;61:1164-1172.
 61. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910-3916.
 62. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S, et

- al. Role of troponins I and T and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in monitoring cardiac safety of patients with early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer receiving trastuzumab: a herceptin adjuvant study cardiac marker substudy. *J Clin Oncol* 2017;35:878-884.
63. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715-731.
64. Feola M, Garrone O, Occelli M, Francini A, Biggi A, Visconti G, et al. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol* 2011;148:194-198.
65. Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, Smith AM, Sheline K, McDonald C, et al. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014708.
66. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, Dahm CN, Gupta DK, Du L, et al. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2019;37:1946-1955.
67. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart* 2015;101:1874-1880.
68. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anti-cancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J* 2020;41:1720-1729.
69. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:809-816.
70. Giorfrè S, Chiesa M, Cardinale DM, Ricci V, Vavassori C, Cipolla CM, et al. Circulating microRNAs as potential predictors of anthracycline-induced troponin elevation in breast cancer patients: diverging effects of doxorubicin and epirubicin. *J Clin Med* 2020;9:1418.
71. Beer LA, Kossenkova AV, Liu Q, Luning Prak E, Domchek S, Speicher DW, et al. Baseline immunoglobulin E levels as a marker of doxorubicin- and trastuzumab-associated cardiac dysfunction. *Circ Res* 2016;119:1135-1144.
72. Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C, Lancellotti P. Multimodality imaging in the assessment of cardiovascular toxicity in the cancer patient. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1173-1186.
73. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1301-1310.
74. De Azambuja E, Procter MJ, Van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the herceptin adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol* 2014;32:2159-2165.
75. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:930-936.
76. Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, Narayan HK, Upshaw J, Narayan V, et al. Abnormalities in 3-dimensional left ventricular mechanics with anthracycline chemotherapy are associated with systolic and diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1059-1068.
77. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-270.
78. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:77-84.
79. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1799-1808.
80. Hoffmann R, Barletta G, Von Bardeleben S, Vanoverschelde JL, Kasprzak J, Greis C, et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:292-301.
81. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2009;30:98-106.
82. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:241-274.
83. Houbois CP, Nolan M, Somerset E, Shalmon T, Esmaeilzadeh M, Lamacie MM, et al. Serial cardiovascular magnetic resonance strain measurements to identify cardiotoxicity in breast cancer: comparison with echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:962-974.
84. Dobbin SJH, Mangion K, Berry C, Roditi G, Basak S, Sourbron S, et al. Cardiotoxicity and myocardial hypoperfusion associated with anti-vascular endothelial growth factor therapies: prospective cardiac magnetic resonance imaging in patients with cancer. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1276-1277.
85. Mousavi N, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, Scherrer-Crosbie M. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:977-984.
86. Čelutkienė J, Plymen CM, Flachskampf FA, de Boer RA, Grapsa J, Manka R, et al. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1615-1633.
87. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014;100:1673-1680.
88. Baron T, Berglund L, Hedin EM, Flachskampf FA. Test-retest reliability of new and conventional echocardiographic parameters of left ventricular systolic function. *Clin Res Cardiol* 2019;108:355-365.
89. Lambert J, Lamacie M, Thampinathan B, Altaha MA, Esmaeilzadeh M, Nolan M, et al. Variability in echocardiography and MRI for detection of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart* 2020;106:817-823.
90. Thavendiranathan P, Negishi T, Coté MA, Penicka M, Massey R, Cho GY, et al. Single versus standard multiview assessment of global longitudinal strain for the diagnosis of cardiotoxicity during cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1109-1118.
91. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:324-331.
92. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751-2768.
93. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019;4:1007-1018.
94. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ever MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063-1093.
95. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE inter-vendor comparison study. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1171-1181.e2.
96. Narayan HK, French B, Khan AM, Plappert T, Hyman D, Bajulaye A, et al. Noninvasive measures of ventricular-arterial coupling and circumferential strain predict cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1131-1141.
97. Naguib M, Nixon JV, Kontos MC. Ability of nonstrain diastolic parameters to predict doxorubicin-induced cardiomyopathy: a systematic review with meta-analysis. *Cardiol Rev* 2018;26:29-34.
98. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt L, et al. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:198-210.
99. Phillips WJ, Johnson C, Law A, Turek M, Small AR, Dent S, et al. Comparison of Framingham risk score and chest-CT identified coronary artery calcification in breast cancer patients to predict cardiovascular events. *Int J Cardiol* 2019;289:138-143.
100. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:407-477.
101. Lopez-Mattei JC, Yang EH, Ferencik M, Baldassarre LA, Dent S, Budoff MJ. Cardiac computed tomography in cardio-oncology: JACC: CardioOncology primer. *JACC CardioOncol* 2021;3:635-649.
102. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:392-401.
103. Esmaeilzadeh M, Fresno CMU, Somerset E, Shalmon T, Amir E, Fan CPS, et al. A combined echocardiography approach for the diagnosis of cancer therapy-related cardiac dysfunction in women with early-stage breast cancer. *JAMA Cardiol* 2022;7:330-340.
104. Drafts BC, Twomey KM, D'Agostino R, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early non-invasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:877-885.
105. Giusca S, Korosoglou G, Montenbruck M, Geršak B, Schwarz AK, Esch S, et al. Multiparametric early detection and prediction of cardiotoxicity using myocardial strain, T1 and T2 mapping, and biochemical markers: a longitudinal

- cardiac resonance imaging study during 2 years of follow-up. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021;14:e012459.
106. Dhir V, Yan AT, Nisenbaum R, Sloninko J, Connelly KA, Barfett J, et al. Assessment of left ventricular function by CMR versus MUGA scans in breast cancer patients receiving trastuzumab: a prospective observational study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35:2085-2093.
 107. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2010;28:3429-3436.
 108. Huang H, Nijjar PS, Misialek JR, Blaes A, Derrico NP, Kazmirczak F, et al. Accuracy of left ventricular ejection fraction by contemporary multiple gated acquisition scanning in patients with cancer: comparison with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:34.
 109. Hoppeler H, Weibel ER. Limits for oxygen and substrate transport in mammals. *J Exp Biol* 1998;201:1051-1064.
 110. Kaminsky LA, Imboden MT, Arena R, Myers J. Reference standards for cardiorespiratory fitness measured with cardiopulmonary exercise testing using cycle ergometry: data from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND) registry. *Mayo Clin Proc* 2017;92:228-233.
 111. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, Finch WH, Bishop DL, Kaminsky LA. Cardiorespiratory fitness and mortality in healthy men and women. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2283-2292.
 112. Jetté M, Sidney K, Blümchen G. Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol* 1990;13:555-565.
 113. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e653-e699.
 114. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26:272-278.
 115. Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, et al. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation* 2011;123:1377-1383.
 116. Holtermann A, Marott JL, Gyntelberg F, Søgaard K, Mortensen OS, Prescott E, et al. Self-reported cardiorespiratory fitness: prediction and classification of risk of cardiovascular disease mortality and longevity – a prospective investigation in the Copenhagen City Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001495.
 117. Stamatakis E, Hamer M, O'Donovan G, Batty GD, Kivimäki M. A non-exercise testing method for estimating cardiorespiratory fitness: associations with all-cause and cardiovascular mortality in a pooled analysis of eight population-based cohorts. *Eur Heart J* 2013;34:750-758.
 118. Wickramasinghe CD, Ayers CR, Das S, De Lemos JA, Willis BL, Berry JD. Prediction of 30-year risk for cardiovascular mortality by fitness and risk factor levels: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:597-602.
 119. Fardman A, Banschick GD, Rabia R, Percik R, Fourey D, Segev S, et al. Cardiorespiratory fitness and survival following cancer diagnosis. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1242-1249.
 120. Groarke JD, Payne DL, Claggett B, Mehra MR, Gong J, Caron J, et al. Association of post-diagnosis cardiorespiratory fitness with cause-specific mortality in cancer. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020;6:315-322.
 121. Jones LM, Stoner L, Brown C, Baldi JC, McLaren B. Cardiorespiratory fitness predicts cardiovascular health in breast cancer survivors, independent of body composition, age and time post-treatment completion. *Breast Cancer* 2019;26:729-737.
 122. Ha D, Mazzone PJ, Ries AL, Malhotra A, Fuster M. The utility of exercise testing in patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:1397-1410.
 123. West MA, Lythgoe D, Barben CP, Noble L, Kemp GJ, Jack S, et al. Cardiopulmonary exercise variables are associated with postoperative morbidity after major colonic surgery: a prospective blinded observational study. *Br J Anaesth* 2014;112:665-671.
 124. West MA, Parry MG, Lythgoe D, Barben CP, Kemp GJ, Grocott MPW, et al. Cardiopulmonary exercise testing for the prediction of morbidity risk after rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2014;101:1166-1172.
 125. Halvorsen S, Mehilä J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Eur Heart J* 2022;43:3826-3924.
 126. Aminkeng F, Bhavsar AP, Visscher H, Rassek SR, Li Y, Lee JW, et al. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat Genet* 2015;47:1079-1084.
 127. Blanco JG, Sun CL, Landier W, Chen L, Esparza-Duran D, Leisenring W, et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes – a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30:1415-1421.
 128. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005;112:3754-3762.
 129. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016; 375:1749-1755.
 130. European Society of Cardiology. ESC CardioMed. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2018.
 131. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med* 2016;375:1457-1467.
 132. Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail* 2018;20:879-887.
 133. D'Ascenzi F, Anselmi F, Fiorentini C, Mannucci R, Bonifazi M, Mondillo S. The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:725-735.
 134. Ogunmoroti O, Allen NB, Cushman M, Michos ED, Rundek T, Rana JS, et al. Association between life's simple 7 and noncardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003954.
 135. Michos ED, Marshall CH. Healthy lifestyle benefits both cancer and cardiovascular disease: more bang for the buck. *JACC CardioOncol* 2021;3:675-677.
 136. Murray J, Bennett H, Bezak E, Perry R. The role of exercise in the prevention of cancer therapy-related cardiac dysfunction in breast cancer patients undergoing chemotherapy: systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:463-472.
 137. Scott JM, Nilsen TS, Gupta D, Jones LW. Exercise therapy and cardiovascular toxicity in cancer. *Circulation* 2018;137:1176-1191.
 138. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rozi EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
 139. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
 140. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
 141. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, Beckie TM, Campia U, Di Palo KE, et al. Cardio-oncology drug interactions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022;145:e811-e838.
 142. Ferdinandy P, Baczkó I, Bencsik P, Giricz Z, Górbé A, Pacher P, et al. Definition of hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications. *Eur Heart J* 2019;40:1771-1777.
 143. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:2900-2909.
 144. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2504-2512.
 145. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, De Caralt TM, 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;61:2355-2362.
 146. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CEECY trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2281-2290.
 147. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril. The International Cardio-Oncology Society-one trial. *Eur J Cancer* 2018;94:126-137.
 148. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2015;17:81-89.
 149. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K, Demir S, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:988-989.
 150. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671-1680.
 151. Gulati G, Heck SL, Røsjø H, Ree AH, Hoffmann P, Hagve TA, et al. Neurohormonal blockade and circulating cardiovascular biomarkers during anthracycline therapy in breast cancer patients: results from the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006513.
 152. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricia L, McCaskill-Stevens W, et al. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2859-2868.
 153. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MAN-TICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;35:870-877.
 154. Boekhout AH, Gietema JA, Kerklaan BM, VanWerkhoven ED, Altena R, Honkoop A, et al. Angiotensin II receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2:1030-1037.
 155. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, Asteggiano R, Guasti L, Squizzato A. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2021;16:477-486.
 156. Huang S, Zhao Q, Yang ZG, Diao KY, He Y, Shi K, et al. Protective role of

beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity – a systematic review and meta-analysis of carvedilol. *Heart Fail Rev* 2019;24:325-333.

157. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, Bajaj N, Gupta A, Zaha VG, et al. Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *JACC CardioOncology* 2019;1:54-65.
158. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L, et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *JACC CardioOncol* 2019;1:68-79.
159. Li X, Li Y, Zhang T, Xiong X, Liu N, Pang B, et al. Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020;151:104577.
160. Fang K, Zhang Y, Liu W, He C. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use on cancer therapy-related cardiac dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2021;26:101-109.
161. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer* 1990;65:870-873.
162. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;27:127-145.
163. European Medicines Agency. Savene: EPAR – Product Information (Internet) 2008 (updated 2019).
164. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:938-945.
165. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, Kozuch PS, Hortobagyi GN, Blum RH. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51:2314-2320.
166. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Ewer MS, Bianchini JR, Gams RA. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol* 1997;15:1333-1340.
167. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011:CD003917.
168. Waterhouse DN, Tardi PG, Mayer LD, Bally MB. A comparison of liposomal formulations of doxorubicin with drug administered in free form: changing toxicity profiles. *Drug Saf* 2001;24:903-920.
169. Verellen D, De Ridder M, Linthout N, Tournel K, Soete G, Storme G. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:949-960.
170. De Ruyscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Prim* 2019;5:13.
171. Meattini I, Poortmans PM, Aznar MC, Becherini C, Bonzano E, Cardinale D, et al. Association of breast cancer irradiation with cardiac toxic effects: a narrative review. *JAMA Oncol* 2021;7:924-932.
172. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, Franks K, McWilliam A, Schmitt M, et al. Cardiac toxicity of thoracic radiotherapy: existing evidence and future directions. *J Thorac Oncol* 2021;16:216-227.
173. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, Bergrom C, Toohey J, Guerrero PA, et al. Cardiovascular manifestations from therapeutic radiation: a multidisciplinary expert consensus statement from the International Cardio-Oncology Society. *JACC CardioOncol* 2021;3:360-380.
174. Kirwan CC, Coles CE, Bliss J, Kirwan C, Kilburn L, Fox L, et al. It's PRIME-TIME. Postoperative avoidance of radiotherapy: biomarker selection of women at very low risk of local recurrence. *Clin Oncol* 2016;28:594-596.
175. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474-2481.
176. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, Austin PC, Calvillo-Argüelles O, Amir E, et al. Statin exposure and risk of heart failure after anthracycline- or trastuzumab-based chemotherapy for early breast cancer: a propensity score-matched cohort study. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e018393.
177. Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, Michalowska M, Billia F, Suntheralingam S, Amir E, et al. Cardioprotective effect of statins in patients with HER2-positive breast cancer receiving trastuzumab therapy. *Can J Cardiol* 2019;35:153-159.
178. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2384-2390.
179. Chotenimitkhun R, D'Agostino R, Lawrence JA, Hamilton CA, Jordan JH, Vasu S, et al. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection function. *Can J Cardiol* 2015;31:302-307.
180. Obasi M, Abovich A, Vo JB, Gao Y, Papatheodorou SI, Nohria A, et al. Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2021;32:1395-1405.
181. Kim J, Nishimura Y, Kewcharoen J, Yess J. Statin use can attenuate the decline in left ventricular ejection fraction and the incidence of cardiomyopathy in cardiotoxic chemotherapy recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10:3731.
182. Sanfilippo KM, Keller J, Gage BF, Luo S, Wang TF, Moskowitz G, et al. Statins are associated with reduced mortality in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2016;34:4008-4014.
183. Afzal A, Fiala MA, Gage BF, Wildes TM, Sanfilippo K. Statins reduce mortality in multiple myeloma: a population-based US study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20:e937-e943.
184. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, Yazdani J. Effect of rosuvastatin in preventing chemotherapy-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2019;24:233-241.
185. Shahid I, Yamani N, Ali A, Kumar P, Figueredo V, Unzek S, et al. Meta-analysis evaluating the use of statins to attenuate cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracyclines and trastuzumab-based chemotherapy. *Am J Cardiol* 2021;156:142-145.
186. Nabati M, Janbabai G, Baghyari S, Esmaili K, Yazdani J. Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017;69:279-285.
187. Warrington L, Absolom K, Conner M, Kellar I, Clayton B, Ayres M, et al. Electronic systems for patients to report and manage side effects of cancer treatment: systematic review. *J Med Internet Res* 2019;21:e10875.
188. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-onco-hematology in clinical practice. Position paper and recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70:474-486.
189. Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, Smith KL, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRT study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;175:595-603.
190. Fornaro A, Olivetto I, Rigacci L, Ciaccheri M, Tomberli B, Ferrantini C, et al. Comparison of long-term outcome in anthracycline-related versus idiopathic dilated cardiomyopathy: a single centre experience. *Eur J Heart Fail* 2018;20:898-906.
191. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, De Boer RA, Felker GM, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e1054-e1091. Erratum in: *Circulation* 2017;136:e345.
192. De Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, Januzzi JL. State of the art: newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;17:559-569.
193. Piek A, Du W, de Boer RA, Silljé HHW. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018;55:246-263.
194. Du W, Piek A, Marloes Schouten E, van de Kolk CWA, Mueller C, Mebazaa A, et al. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. *Theranostics* 2018;8:4155-4169.
195. Suthahar N, Lau ES, Blaha MJ, Paniagua SM, Larson MG, Psaty BM, et al. Sex-specific associations of cardiovascular risk factors and biomarkers with incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1455-1465.
196. Bracun V, Aboumsellem JP, van der Meer P, de Boer RA. Cardiac biomarkers in patients with cancer: considerations, clinical implications, and future avenues. *Curr Oncol Rep* 2020;22:67.
197. Ananthan K, Lyon AR. The role of biomarkers in cardio-oncology. *J Cardiovasc Transl Res* 2020;13:431-450.
198. López-Fernández T, Thavendiranathan P. Emerging cardiac imaging modalities for the early detection of cardiotoxicity due to anticancer therapies. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70:487-495.
199. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, De Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1-10.
200. Keramida K, Farmakis D, López Fernández T, Lancellotti P. Focused echocardiography in cardio-oncology. *Echocardiography* 2020;37:1149-1158.
201. Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain imaging in cardio-oncology. *JACC CardioOncol* 2020;2:677-689.
202. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:493-498.
203. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, et al. Cardioprotection using strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy: 1 year results of the SUCCOUR trial. *Eur Heart J* 2020;41:ehaa946.3282.
204. Vallabhaneni S, Zhang KW, Alvarez JA, Joshua C, Henning DM, Woodward PK, et al. Role of cardiovascular magnetic resonance in early detection and treatment of cardiac dysfunction in oncology patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37:3003-3017.
205. Lapinskas T, Hireche-Chikaoui H, Zieschang V, Erley J, Stehning C, Gebker R, et al. Effect of comprehensive initial training on the variability of left ventricular measures using fast-SENC cardiac magnetic resonance imaging. *Sci Rep* 2019;9:12223.
206. Korosoglou G, Giusca S, Montenbruck M, Patel AR, Lapinskas T, Götze C, et al. Fast strain-encoded cardiac magnetic resonance for diagnostic classification and risk stratification of heart failure patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:1177-1188.
207. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACC/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/

- American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136:e137-e161.
208. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981-1988.
 209. Wang L, Tan TC, Halpern EF, Neilan TG, Francis SA, Picard MH, et al. Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol* 2015;116:442-446.
 210. Abu-Khalaf MM, Safonov A, Stratton J, Wang S, Hatzis C, Park E, et al. Examining the cost-effectiveness of baseline left ventricular function assessment among breast cancer patients undergoing anthracycline-based therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176:261-270.
 211. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, Plana JC, Araujo DM, Fanale MA, et al. The utility of point-of-care biomarkers to detect cardiotoxicity during anthracycline chemotherapy: a feasibility study. *J Card Fail* 2016;22:433-438.
 212. Meessen JMTA, Cardinale D, Ciceri F, Sandri MT, Civelli M, Bottazzi B, et al. Circulating biomarkers and cardiac function over 3 years after chemotherapy with anthracyclines: the ICOS-ONE trial. *ESC Heart Fail* 2020;7:1452-1466.
 213. Jones M, O'Gorman P, Kelly C, Mahon N, Fitzgibbon MC. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Ann Clin Biochem* 2017;54:149-157.
 214. Brandão M, Pondé NF, Poggio F, Kotecki N, Salis M, Lambertini M, et al. Combination therapies for the treatment of HER2-positive breast cancer: current and future prospects. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18:629-649.
 215. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127-137.
 216. Belmonte F, Das S, Sysa-Shah P, Sivakumaran V, Stanley B, Guo X, et al. ErbB2 overexpression upregulates antioxidant enzymes, reduces basal levels of reactive oxygen species, and protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309:H1271-H1280.
 217. Martel S, Maurer C, Lambertini M, Pondé N, De Azambuja E. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:1021-1038.
 218. de Azambuja E, Pondé N, Procter M, Rastogi P, Cecchini RS, Lambertini M, et al. A pooled analysis of the cardiac events in the trastuzumab adjuvant trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020;179:161-171.
 219. Eiger D, Pondé NF, Agbor-Tarh D, Moreno-Aspitia A, Piccart M, Hilbers FS, et al. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *Br J Cancer* 2020;122:1453-1460.
 220. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, HER2-overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7811-7819.
 221. Martin M, Press M, Ph D, Mackey J, Glaspy J, Chan A, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283.
 222. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36.
 223. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672.
 224. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
 225. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017;389:1195-1205.
 226. Tan TC, Bouras S, Sawaya H, Sebag IA, Cohen V, Picard MH, et al. Time trends of left ventricular ejection fraction and myocardial deformation indices in a cohort of women with breast cancer treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:509-514.
 227. Ben Kridis W, Sghaier S, Charfeddine S, Toumi N, Daoud J, Kammoun S, et al. A prospective study about trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive breast cancer. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 2020;43:510-516.
 228. Yang ZY, Wang W, Wang X, Qin ZQ. Cardiotoxicity of epidermal growth factor receptor 2-targeted drugs for breast cancer. *Front Pharmacol* 2021;12:741451.
 229. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
 230. Padegimas A, Carver JR. How to diagnose and manage patients with fluoropyrimidine-induced chest pain: a single center approach. *JACC CardioOncol* 2020;2:650-654.
 231. Kwakman JJM, Simkens LHJ, Mol L, Kok WEM, Koopman M, Punt CJA. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Eur J Cancer* 2017;76:93-99.
 232. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13:797-801.
 233. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:47.
 234. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, Delgado V, DeMaria A, Dilsizian V, et al. Non-invasive imaging in coronary syndromes: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:e6-e33.
 235. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918780140.
 236. Bair SM, Choueiri TK, Moslehi J. Cardiovascular complications associated with novel angiogenesis inhibitors: emerging evidence and evolving perspectives. *Trends Cardiovasc Med* 2013;23:104-113.
 237. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:2280-2285.
 238. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* 2013;36:295-316.
 239. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017;53:120-127.
 240. Desai A, Noor A, Joshi S, Kim AS. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients. *Cardio-Oncology* 2019;5:7.
 241. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation* 2011;124:1687-1691.
 242. Shah CP, Moreb JS. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2019;13:1753944719843435.
 243. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;358:95-97.
 244. Hamnvik OPR, Choueiri TK, Turchin A, McKay RR, Goyal L, Davis M, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer* 2015;121:311-319.
 245. Ghalatia P, Morgan CJ, Je Y, Nguyen PL, Trinh QD, Choueiri TK, et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94:228-237.
 246. Nhola LF, Abdelmoneim SS, Villarraga HR, Kohli M, Grothey A, Bordun KA, et al. Echocardiographic assessment for the detection of cardiotoxicity due to vascular endothelial growth factor inhibitor therapy in metastatic renal cell and colorectal cancers. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:267-276.
 247. Uraizee I, Cheng S, Moslehi J. Reversible cardiomyopathy associated with sunitinib and sorafenib. *N Engl J Med* 2011;365:1649-1650.
 248. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, et al. Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension* 2018;71:E1-E8.
 249. Zang J, Wu S, Tang L, Xu X, Bai J, Ding C, et al. Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e30353.
 250. Ghalatia P, Je Y, Kaymakcalan MD, Sonpavde G, Choueiri TK. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 2015;112:296-305.
 251. Alexandre J, Salem JE, Moslehi J, Sassier M, Ropert C, Cautela J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:312-320.
 252. EMA. Medicines | European Medicines Agency. *Eur Med Agency Sci Med Heal* n.d.
 253. FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. *FDA US Food Drug Adm* n.d.
 254. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, Chen MH, Force T, Ivy SP, et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J* 2012;163:156-163.
 255. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:596-604.
 256. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology* 2017;2017:110-114.
 257. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015;33:4210-4218.
 258. Li W, Croce K, Steensma DP, McDermott DF, Ben-Yehuda O, Moslehi J. Vascular and metabolic implications of novel targeted cancer therapies: focus on kinase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1160-1178.
 259. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2017;10:e005443.
 260. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, et al. Vascular toxicities of cancer therapies: the old and the new – an evolving avenue. *Circulation* 2016;133:1272-1289.
 261. Cirmi S, El Abd A, Letinier L, Navarra M, Salvo F. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: an analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS). *Cancers (Basel)* 2020;12:826.

262. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, Geisler CH, Ghia P, Hillmen P, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol* 2018;180:666-679.
263. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, Goede V, Chaffee KG, Bahlo J, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma* 2017;58:1630-1639.
264. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood* 2019;134:1919-1928.
265. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica* 2017;102:1796-1805.
266. López-Fernández T, Canales M, Farmakis D, García-Sanz R, Bosch F, Loscertales J, et al. Ibrutinib-associated atrial fibrillation: a practical approach. *Ann Hematol Oncol* 2018;5:1203.
267. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Groarke JD, Johnson DB, et al. Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1667-1678.
268. Abdel-Qadir H, Sabrie N, Leong D, Pang A, Austin PC, Prica A, et al. Cardiovascular risk associated with ibrutinib use in chronic lymphocytic leukemia: a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2021;39:3453-3462.
269. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3441-3452.
270. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0. National Cancer Institute, 2022. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
271. Brown JR, Byrd JC, Ghia P, Sharman JP, Hillmen P, Stephens DM, et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica* 2022;107:1335-1346.
272. Svennberg E, Tjong F, Goette A, Akoum N, Di Biase L, Bordachar P, et al. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *Europace* 2022;24:979-1005.
273. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
274. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JYY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood* 2014;124:3829-3830.
275. Lee HJ, Chihara D, Wang M, Mouhayar E, Kim P. Ibrutinib-related atrial fibrillation in patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;57:2914-2916.
276. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95:548-567.
277. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;28:1122-1128.
278. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction – Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med* 2013;368:455-464.
279. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-152.
280. Chari A, Keith Stewart A, Russell SD, Moreau P, Herrmann J, Banchs J, et al. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood Adv* 2018;2:1633-1644.
281. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, Garfall A, Vogl DT, Carver J, et al. Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:e174519.
282. Mauri L, Elmariah S, Yeh RW, Cutlip DE, Steg PG, Windecker S, et al. Causes of late mortality with dual antiplatelet therapy after coronary stents. *Eur Heart J* 2016;37:378-385.
283. Gavazzoni M, Lombardi CM, Vizzardi E, Gorga E, Sciatti E, Rossi L, et al. Irreversible proteasome inhibition with carfilzomib as first line therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma: early in vivo cardiovascular effects. *Eur J Pharmacol* 2018;838:85-90.
284. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica* 2013;98:1753-1761.
285. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. *Am J Med* 1977;62:677-686.
286. Fakhri B, Fiala MA, Shah N, Vij R, Wildes TM. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer* 2020;126:808-813.
287. Feng DL, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007;116:2420-2426.
288. Mancuso S, Carlisi M, Sarocchi M, Napolitano M, Siragusa S. Cardio-oncology in multiple myeloma: is it time for a specific focus? *Leuk Lymphoma* 2018;59:1764-1766.
289. Danhof S, Schreder M, Rasche L, Striffler S, Einsele H, Knop S. 'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma – analysis of cardiac toxicity and predisposing factors. *Eur J Haematol* 2016;97:25-32.
290. García-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* 2021;23:512-526.
291. Feng DL, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2009;119:2490-2497.
292. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, Van Der Holt B, Kersten MJ, Vellenga E, et al. Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone as induction/consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2015;125:449-456.
293. Wang M, Martin T, Bensinger W, Alsina M, Siegel DS, Kavalchik E, et al. Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. *Blood* 2013;122:3122-3128.
294. Fradley MG, Groarke JD, Laubach J, Alsina M, Lenihan DJ, Cornell RF, et al. Recurrent cardiotoxicity potentiated by the interaction of proteasome inhibitor and immunomodulatory therapy for the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2018;180:271-275.
295. Li W, García D, Cornell RF, Gailani D, Laubach J, Maglio ME, et al. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: a review. *JAMA Oncol* 2017;3:980-988.
296. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-423.
297. Martínez-Naharro A, González-López E, Corovic A, Mirelis JG, Baksi AJ, Moon JC, et al. High prevalence of intracardiac thrombi in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1733-1734.
298. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5:927-974.
299. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JJ, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:496-520.
300. Piedra K, Peterson T, Tan C, Orozco J, Hultcrantz M, Hassoun H, et al. Comparison of venous thromboembolism incidence in newly diagnosed multiple myeloma patients receiving bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (RVD) or carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (KRd) with aspirin or rivaroxaban thromboprophylaxis. *Br J Haematol* 2022;196:105-109.
301. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, Moslehi J, Jagasia M, Harrell S, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol* 2020;190:555-561.
302. Swan D, Rocci A, Bradbury C, Thachil J. Venous thromboembolism in multiple myeloma – choice of prophylaxis, role of direct oral anticoagulants and special considerations. *Br J Haematol* 2018;183:538-556.
303. Lendvai N, Tsakos I, Devlin SM, Schaffer WL, Hassoun H, Lesokhin AM, et al. Predictive biomarkers and practical considerations in the management of carfilzomib-associated cardiotoxicity. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1981-1985.
304. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011;29:986-993.
305. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119:933-939.
306. Chalayer E, Bourmaud A, Tinquaut F, Chauvin F, Tardy B. Cost-effectiveness analysis of low-molecular-weight heparin versus aspirin thromboprophylaxis in patients newly diagnosed with multiple myeloma. *Thromb Res* 2016;145:119-125.
307. Zoppellaro G, Veronese N, Granziera S, Gobbi L, Stubbs B, Cohen AT. Primary thromboembolic prevention in multiple myeloma patients: an exploratory meta-analysis on aspirin use. *Semin Hematol* 2018;55:182-184.
308. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, Mroczek SM, Schandendorf D, Rassaf T, et al. Cardiovascular adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e198890.
309. Glen C, Tan YY, Waterston A, Evans TRJ, Jones RJ, Petrie MC, et al. Mechanistic and clinical overview cardiovascular toxicity of BRAF and MEK inhibitors: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC Cardio Oncol* 2022;4:1-18.
310. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-114.
311. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-39.
312. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, De Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:444-451.
313. Bronte E, Bronte G, Novo G, Rinaldi G, Bronte F, Passiglia F, et al. Cardio-toxicity mechanisms of the combination of BRAF-inhibitors and MEK-inhibitors. *Pharmacol Ther* 2018;192:65-73.

- 314.** Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandalá M, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer* 2019;119:97-106.
- 315.** Banks M, Crowell K, Proctor A, Jensen BC. Cardiovascular effects of the MEK inhibitor, trametinib: a case report, literature review, and consideration of mechanism. *Cardiovasc Toxicol* 2017;17:487-493.
- 316.** Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 2019;115:854-868.
- 317.** Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-168.
- 318.** Drobní ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK, et al. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation* 2020;142:2299-2311.
- 319.** Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, Lozano O, García-Rivas G, Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1739-1747.
- 320.** Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Párriente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19:1579-1589.
- 321.** Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madelaine J, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000261.
- 322.** D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, Iversen K, Rasmussen PV, Madelaine C, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J* 2021;42:1621-1631.
- 323.** Dolladille C, Akroun J, Morice P-M, Domp Martin A, Ezine E, Sassier M, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J* 2021;42:4964-4977.
- 324.** Zamami Y, Niimura T, Okada N, Koyama T, Fukushima K, Izawa-Shizawa Y, et al. Factors associated with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *JAMA Oncol* 2019;5:1635-1637.
- 325.** Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, Palaskas N, Neilan TG. The evolving immunotherapy landscape and the epidemiology, diagnosis, and management of cardiotoxicity: JACC: CardioOncology primer. *JACC CardioOncol* 2021;3:35-47.
- 326.** Lyon AR, Yousef N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018;19:e447-e458.
- 327.** Schiffer WB, Deych E, Lenihan DJ, Zhang KW. Coronary and aortic calcification are associated with cardiovascular events on immune checkpoint inhibitor therapy. *Int J Cardiol* 2021;322:177-182.
- 328.** Naing A, Infante J, Goel S, Burris H, Black C, Marshall S, et al. Anti-PD-1 monoclonal antibody MEDI0680 in a phase I study of patients with advanced solid malignancies. *J Immunother Cancer* 2019;7:225.
- 329.** Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A, Benveniste O, Lambotte O, Lebrun-Vignes B, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities. *Autoimmun Rev* 2020;19:102586.
- 330.** Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, Mammen AL, Stenzel W, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myositis: expanding the spectrum of cardiac complications of the immunotherapy revolution. *Circulation* 2018;138:743-745.
- 331.** Bonaca MP, Olenchok BA, Salem JE, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation* 2019;140:80-91.
- 332.** Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, Baik AH, Meijers WC, Allenbach Y, et al. Clinical strategy for the diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a narrative review. *JAMA Cardiol* 2021;6:1329-1337.
- 333.** Rini B, Moslehi JJ, Bonaca M, Schmidinger M, Albiges L, Choueiri TK, et al. Prospective cardiovascular surveillance of immune checkpoint inhibitor-based combination therapy in patients with advanced renal cell cancer: data from the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial. *J Clin Oncol* 2022;40:1929-1938.
- 334.** Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, Hassan MZO, Nohria A, Rokicki A, et al. Global longitudinal strain and cardiac events in patients with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:467-478.
- 335.** Kondapalli L, Bottinor W, Lenneman C. By releasing the brakes with immunotherapy, are we accelerating atherosclerosis? *Circulation* 2020;142:2312-2315.
- 336.** Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19:254-267.
- 337.** Zhao J, Zhu S, Sun L, Meng F, Zhao L, Zhao Y, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: a metaanalysis of population-based observational studies. *PLoS One* 2014;9:e107516.
- 338.** Bhatia N, Santos M, Jones LW, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: ABCDE Steps to reduce cardiovascular disease in patients with prostate cancer. *Circulation* 2016;133:537-541.
- 339.** Okwuosa TM, Morgans A, Rhee J-W, Reding KW, Maliski S, Plana JC, et al. Impact of hormonal therapies for treatment of hormone-dependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system: effects and modifications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genomic Precis Med* 2021;14:e000082.
- 340.** Barber M, Nguyen L, Wassermann J, Spano J, Funck-Brentano C, Salem J. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. *Cardiovasc Res* 2019;115:878-894.
- 341.** Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2187-2196.
- 342.** Abufaraj M, Iwata T, Kimura S, Haddad A, Al-Ani H, Abusubaih L, et al. Differential impact of gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist on clinical safety and oncologic outcomes on patients with metastatic prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol* 2021;79:44-53.
- 343.** Lopes RD, Higano CS, Slovin SF, Nelson AJ, Bigelow R, Sørensen PS, et al. Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: the primary results of the PRONOUNCE randomized trial. *Circulation* 2021;144:1295-1307.
- 344.** Wilk M, Waśko-Grabowska A, Skoneczna I, Szmít S. Angiotensin system inhibitors may improve outcomes of patients with castration-resistant prostate cancer during abiraterone acetate treatment – a cardio-oncology study. *Front Oncol* 2021;11:664741.
- 345.** Salem JE, Waintraub X, Courtilot C, Shaffer CM, Gandjbakhch E, Maupain C, et al. Hypogonadism as a reversible cause of torsades de pointes in men. *Circulation* 2018;138:110-113.
- 346.** Salem JE, Alexandre J, Bachelot A, Funck-Brentano C. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization. *Pharmacol Ther* 2016;167:38-47.
- 347.** Salem JE, Yang T, Moslehi JJ, Waintraub X, Gandjbakhch E, Bachelot A, et al. Androgenic effects on ventricular repolarization: a translational study from the international pharmacovigilance database to iPSC-cardiomyocytes. *Circulation* 2019;140:1070-1080.
- 348.** Hasegawa K, Ito H, Kaseno K, Miyazaki S, Shiomi Y, Tama N, et al. Impact of medical castration on malignant arrhythmias in patients with prostate cancer. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e017267.
- 349.** Fradley MG, Beckie TM, Brown SA, Cheng RK, Dent SF, Nohria A, et al. Recognition, prevention, and management of arrhythmias and autonomic disorders in cardio-oncology: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:E41-E55.
- 350.** Olsson H, Petri N, Erichsen L, Malmberg A, Grundemar L. Effect of degarelix, a gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist for the treatment of prostate cancer, on cardiac repolarisation in a randomised, placebo and active comparator controlled thorough QT/QTc trial in healthy men. *Clin Drug Investig* 2017;37:873-879.
- 351.** Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Klijn JGM, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-2139.
- 352.** ARIMIDEX® (anastrozole). Highlights of Prescribing Information. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 2014.
- 353.** Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-2757.
- 354.** Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1299-1309.
- 355.** Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B, Cescon DW, Ocaña A, Ribnikar D, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:31-39.
- 356.** Curigliano G, Azambuja E, Lenihan D, Calabrò MG, Cardinale D, Cipolla CM. Prevention, monitoring, and management of cardiac dysfunction in patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2019;24:e1034-e1043.
- 357.** KISQALI (ribiciclib). Highlights of Prescribing Information. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018.
- 358.** IBRANCE (palbociclib). Highlights of Prescribing Information. New York, NY: Pfizer, 2018.
- 359.** VERZENIO (abemaciclib). Highlights of Prescribing Information. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company, 2018.
- 360.** Santoni M, Occhipinti G, Romagnoli E, Miccini F, Scoccia L, Giulietti M, et al. Different cardiotoxicity of palbociclib and ribiciclib in breast cancer: gene expression and pharmacological data analyses, biological basis, and therapeutic implications. *BioDrugs* 2019;33:613-620.
- 361.** Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribiciclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-1748.
- 362.** Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribiciclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:904-915.
- 363.** Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-1936.
- 364.** Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed

on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. *Lancet Oncol* 2016;17:425-439.

365. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36:2465-2472.
366. Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER, Huang X, Lu DR, Hoffman JT, et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs* 2018;29:271-280.
367. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019;381:307-316.
368. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:514-524.
369. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf* 2015;38:129-152.
370. Wang L, Wang W. Safety and efficacy of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer (Review). *Oncol Rep* 2021;45:13-28.
371. Rao VU, Reeves DJ, Chugh AR, O'Quinn R, Fradley MG, Raghavendra M, et al. Clinical approach to cardiovascular toxicity of oral antineoplastic agents: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2693-2716.
372. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2018-2029.
373. Thein KZ, Swarup S, Ball S, Quirch M, Vorakunthada Y, Htwe KK, et al. Incidence of cardiac toxicities in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with osimertinib: a combined analysis of two phase III randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2018;29:viii500.
374. Anand K, Ensor J, Trachtenberg B, Bernicker EH. Osimertinib-induced cardiotoxicity: a retrospective review of the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). *JACC CardioOncol* 2019;1:172-178.
375. Kunimasa K, Kamada R, Oka T, Oboshi M, Kimura M, Inoue T, et al. Cardiac adverse events in EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with osimertinib. *JACC CardioOncol* 2020;2:1-10.
376. Ewer MS, Tekumalla SH, Walding A, Atuah KN. Cardiac safety of osimertinib: a review of data. *J Clin Oncol* 2021;39:328-337.
377. Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:e123-e127.
378. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, Jain MD, Mahmood SS, Awadalla M, et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol* 2019;74:3099-3108.
379. Goldman A, Maor E, Bomze D, Liu JE, Herrmann J, Fein J, et al. Adverse cardiovascular and pulmonary events associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1800-1813.
380. Fradley MG, Damrongwatanasuk R, Chandrasekhar S, Alomar M, Kip KE, Sarnaik AA. Cardiovascular toxicity and mortality associated with adoptive cell therapy and tumor-infiltrating lymphocytes for advanced stage melanoma. *J Immunother* 2021;44:86-89.
381. Ghosh AK, Chen DH, Guha A, Mackenzie S, Walker JM, Roddie C. CAR T cell therapy-related cardiovascular outcomes and management: systemic disease or direct cardiotoxicity? *JACC CardioOncol* 2020;2:97-109.
382. Lefebvre B, Kang Y, Smith AM, Frey NV, Carver JR, Scherrer-Crosbie M. Cardiovascular effects of CAR T cell therapy: a retrospective study. *JACC CardioOncol* 2020;2:193-203.
383. Salem JE, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Moslehi JJ. Cardiac events associated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T): a VigiBase perspective. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2521-2523.
384. Ganatra S, Redd R, Hayek SS, Parikh R, Azam T, Yanik GA, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-associated cardiomyopathy in patients with refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Circulation* 2020;142:1687-1690.
385. Lee JB, Vasic D, Kang H, Fang KKL, Zhang L. State-of-art of cellular therapy for acute leukemia. *Int J Mol Sci* 2021;22:4590.
386. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021;9:e002435.
387. Ragoonanan D, Khazal SJ, Abdel-Azim H, McCall D, Cuglievan B, Tambaro FP, et al. Diagnosis, grading and management of toxicities from immunotherapies in children, adolescents and young adults with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:435-453.
388. Maus M V, Alexander S, Bishop MR, Brudno JN, Callahan C, Davila ML, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2020;8:e001511.
389. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-998.
390. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CPM, Krol ADG, Hauptmann M, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:235-243.
391. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, Van Nimwegen FA, Krol ADG, et al. Risk for valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv008.
392. Bergom C, Bradley JA, Ng AK, Samson P, Robinson C, Lopez-Mattei J, et al. Past, present, and future of radiation-induced cardiotoxicity: refinements in targeting, surveillance, and risk stratification. *JACC CardioOncol* 2021;3:343-359.
393. Belzile-Dugas E, Eisenberg MJ. Radiation-induced cardiovascular disease: review of an underrecognized pathology. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e021686.
394. Carlson LE, Watt GP, Tonorez ES, Chow EJ, Yu AF, Woods M, et al. Coronary artery disease in young women after radiation therapy for breast cancer. *JACC CardioOncol* 2021;3:381-392.
395. Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, Walker V, Lairez O, Lapeyre M, et al. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). *Radiat Oncol* 2019; 14:29.
396. Hoppe BS, Bates JE, Mendenhall NP, Morris CG, Louis D, Ho MW, et al. The meaningless meaning of mean heart dose in mediastinal lymphoma in the modern radiation therapy era. *Pract Radiat Oncol* 2020;10:e147-e154.
397. Maraldo M V, Giusti F, Vogelius IR, Lundemann M, Van der Kaaij MAE, Ramadan S, et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol* 2015;2:e492-e502.
398. Atkins KM, Bitterman DS, Chaunzwa TL, Kozono DE, Baldini EH, Aerts HJWL, et al. Mean heart dose is an inadequate surrogate for left anterior descending coronary artery dose and the risk of major adverse cardiac events in lung cancer radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 2021;110:1473-1479.
399. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the childhood cancer survivor study cohort. *BMJ* 2009; 339:b4606.
400. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, Petersen EJ, Raemaekers JMM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;175:1007-1017.
401. Jacobse JN, Duane FK, Boekel NB, Schaapveld M, Hauptmann M, Hooning MJ, et al. Radiation dose-response for risk of myocardial infarction in breast cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103:595-604.
402. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2019;37:2835-2845.
403. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:1598-1607.
404. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:266-273.
405. Song AJ, Manukian G, Taylor AK, Anne PR, Simone NL. Concerns for active breathing control (ABC) with breast cancer in the era of COVID-19: maximizing infection control while minimizing heart dose. *Adv Radiat Oncol* 2020;5:573-574.
406. Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK, Loft A, Schut DA, Maraldo M, et al. Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold. *Acta Oncol (Madr)* 2015;54:60-66.
407. Persson GF, Scherman Rydhög J, Josipovic M, Maraldo M V, Nygård L, Costa J, et al. Deep inspiration breath-hold volumetric modulated arc radiotherapy decreases dose to mediastinal structures in locally advanced lung cancer. *Acta Oncol (Madr)* 2016;55:1053-1056.
408. Dabaja BS, Hoppe BS, Plastaras JP, Newhauser W, Rosolova K, Flampouri S, et al. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. *Blood* 2018;132:1635-1646. Erratum in: *Blood* 2019;133:1384-1385.
409. Rotz SJ, Ryan TD, Hayek SS. Cardiovascular disease and its management in children and adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:854-869.
410. Oliveira GH, Al-Kindi SG, Guha A, Dey AK, Rhea IB, DeLima MJ. Cardiovascular risk assessment and management of patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:544-551.
411. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-2919.
412. Tichelli A, Bucher C, Rovó A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007;110:3463-3471.
413. Alblooshi R, Kanfar S, Lord B, Atenafu EG, Michelis FV, Pasic I, et al. Clinical prevalence and outcome of cardiovascular events in the first 100 days post-allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Eur J Haematol* 2021;106:32-39.
414. Duléry R, Mohty R, Labopin M, Sestili S, Malard F, Brissot E, et al. Early cardiac toxicity associated with post-transplant cyclophosphamide in allogeneic stem cell transplantation. *JACC CardioOncol* 2021;3:250-259.
415. López-Fernández T, Vadillo IS, de la Guía AL, Barbier KH. Cardiovascular issues in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Curr Treat Options Oncol* 2021;22:51.
416. Ohmoto A, Fuji S. Cardiac complications associated with hematopoietic stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:2637-2643.
417. Takatsuka H, Nakajima T, Nomura K, Okikawa Y, Wakae T, Toda A, et

- al. Prognosis value of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide for heart failure in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Hematology* 2006;11:351-354.
418. Snowden JA, Hill GR, Hunt P, Carnoutsos S, Spearing RL, Espiner E, et al. Assessment of cardiotoxicity during haematopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:309-313.
419. Alvarez-Cardona JA, Zhang KW, Mitchell JD, Zaha VG, Fisch MJ, Lenihan DJ. Cardiac biomarkers during cancer therapy: practical applications for cardio-oncology. *JACC CardioOncology* 2020;2:791-794.
420. Mohammed J, Smith SR, Burns L, Basak G, Aljurf M, Savani BN, et al. Role of physical therapy before and after hematopoietic stem cell transplantation: white paper report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:e191-e198.
421. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CVW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010;28:4649-4657.
422. Herrmann J. Cardiovascular toxicity with cisplatin in patients with testicular cancer: looking for something heavier than heavy metal. *JACC CardioOncol* 2020;2:456-459.
423. Cérchione C, Peleteiro Raíno A, Mosquera Orgueira A, Mosquera Torre A, Bao Pérez L, Marconi G, et al. Safety of FLT3 inhibitors in patients with acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol* 2021;14:851-865.
424. Dong H, Yao L, Wang M, Wang M, Li X, Sun X, et al. Can ACEI/ARB prevent the cardiotoxicity caused by chemotherapy in early-stage breast cancer? – A meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl Cancer Res* 2020;11:7034-7043.
425. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-220.
426. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610-621.
427. Hussain Y, Drill E, Dang CT, Liu JE, Steingart RM, Yu AF. Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction. *Breast Cancer Res Treat* 2019;175:239-246.
428. Leong DP, Cosman T, Alhussein MM, Kumar Tyagi N, Karampatos S, Baron CC, et al. Safety of continuing trastuzumab despite mild cardiotoxicity: a phase I trial. *JACC CardioOncol* 2019;1:1-10.
429. Omland T, Heck SL, Gulati G. The role of cardioprotection in cancer therapy cardiotoxicity. *JACC: CardioOncology state-of-the-art review. JACC CardioOncol* 2022;4:19-37.
430. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, Phippen JE, Roe MT, Wood F, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:3416-3421.
431. Ever MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7820-7826.
432. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006;24:4107-4115.
433. Khoury K, Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, et al. Long-term follow-up assessment of cardiac safety in SAFE-HEaRT, a clinical trial evaluating the use of HER2-targeted therapies in patients with breast cancer and compromised heart function. *Breast Cancer Res Treat* 2021;185:863-868.
434. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen J, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755-1764.
435. Power JR, Alexandre J, Choudhary A, Ozbay B, Hayek S, Asnani A, et al. Electrocardiographic manifestations of immune checkpoint inhibitor myocarditis. *Circulation* 2021;144:1521-1523. Erratum in: *Circulation* 2021;144:e490.
436. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZO, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Circulation* 2020;141:2031-2034.
437. Boughdad S, Latifyan S, Fenwick C, Bouchaab H, Suffiotti M, Moslehi JJ, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT to detect immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J Immunother Cancer* 2021;9:e003594.
438. Finke D, Heckmann MB, Herpel E, Katus HA, Haberkorn U, Leuschner F, et al. Early detection of checkpoint inhibitor-associated myocarditis using 68Ga-FAP-PI PET/CT. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:614997.
439. Chen Y, Jia Y, Liu Q, Shen Y, Zhu H, Dong X, et al. Myocarditis related to immune checkpoint inhibitors treatment: two case reports and literature review. *Ann Palliat Med* 2021;10:8512-8517.
440. Palaskas NL, Segura A, Lelenwa L, Siddiqui BA, Subudhi SK, Lopez-Mattei J, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: elucidating the spectrum of disease through endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1725-1735.
441. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. *Eur Heart J* 2020;41:655-720.
442. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43:3997-4126.
443. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;42:3427-3520.
444. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36:2921-2964.
445. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007405.
446. Thuny F, Alexandre J, Salem JE, Mirabel M, Dolladille C, Cohen-Solal A, et al. Management of immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis: the French Working Group's Plea for a pragmatic approach. *JACC CardioOncol* 2021;3:157-161.
447. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (AT-TACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-3140.
448. Cautela J, Zerrouh S, Gaubert M, Bonello L, Laine M, Peyrol M, et al. Intensified immunosuppressive therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. *J Immunother Cancer* 2020;8:e001887.
449. Dolladille C, Ederhy S, Sassié M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2020;6:865-871.
450. Roth ME, Muluneh B, Jensen BC, Madamanchi C, Lee CB. Left ventricular dysfunction after treatment with ipilimumab for metastatic melanoma. *Am J Ther* 2016;23:e1925-e1928.
451. Weinstock C, Khozin S, Suzman D, Zhang L, Tang S, Wahby S, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: atezolizumab for metastatic non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:4534-4539.
452. Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, Bandyopadhyay D, Ghosh GC, Aronow WS, et al. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1714-1727.
453. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, Drobni ZD, Mahmood SS, Cabral M, et al. Myocardial T1 and T2 mapping by magnetic resonance in patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1503-1516.
454. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714-1768.
455. Guha A, Addison D, Jain P, Gutierrez JM, Ghosh A, Roddie C, et al. Cardiovascular events associated with chimeric antigen receptor T cell therapy: cross-sectional FDA adverse events reporting system analysis: cardiovascular events with CAR-T therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:2211-2216.
456. Kupari M, Volin L, Suokas A, Hekali P, Ruutu T. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: serial changes in left ventricular size, mass and performance. *J Intern Med* 1990;227:259-266.
457. Tonorezoz ES, Stillwell EE, Calloway JJ, Glew T, Wessler JD, Rebolledo BJ, et al. Arrhythmias in the setting of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1212-1216.
458. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-1367.
459. Abo S, Ritchie D, Denehy L, Panek-Hudson Y, Irving L, Granger CL. A hospital and home-based exercise program to address functional decline in people following allogeneic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2018;26:1727-1736.
460. Squires RW, Shultz AM, Herrmann J. Exercise training and cardiovascular health in cancer patients. *Curr Oncol Rep* 2018;20:27.
461. Keen C, Skilbeck J, Ross H, Smith L, Collins K, Dixey J, et al. Is it feasible to conduct a randomised controlled trial of pretransplant exercise (prehabilitation) for patients with multiple myeloma awaiting autologous haematopoietic stem cell transplantation? Protocol for the PREEMPT study. *BMJ Open* 2018;8:e021333.
462. Desai R, Desai A, Abbas SA, Patel U, Bansod S, Damarlapally N, et al. National prevalence, trends and outcomes of takotsubo syndrome in hospitalizations with prior history of mediastinal/intrathoracic cancer and radiation therapy. *Int J Cardiol* 2020;309:14-18.
463. Sattler K, El-Battrawy I, Lang S, Zhou X, Schramm K, Tülümen E, et al. Prevalence of cancer in Takotsubo cardiomyopathy: short and long-term outcome. *Int J Cardiol* 2017;238:159-165.
464. Omerovic E, Citro R, Bossone E, Redfors B, Backs J, Bruns B, et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome – a joint scientific statement from the HFA TTS and Myocardial Function Working Group of the ESC – Part 2: vascular pathophysiology, gender and sex hormones, genetics, chronic cardiovascular problems and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2022;24:274-286.
465. Omerovic E, Citro R, Bossone E, Redfors B, Backs J, Bruns B, et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome – a joint scientific statement from the HFA TTS Study Group and Myocardial Function Working Group of the ESC – Part

- 1: overview and the central role for catecholamines and sympathetic nervous system. *Eur J Heart Fail* 2022;24:257-273.
- 466.** Couch LS, Fiedler J, Chick G, Clayton R, Dries E, Wienecke LM, et al. Circulating microRNAs predispose to Takotsubo syndrome following high-dose adrenaline exposure. *Cardiovasc Res* 2022;118:1758-1770.
- 467.** Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;39:2047-2062.
- 468.** Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;39:2032-2046.
- 469.** Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:8-27.
- 470.** Demers M, Krause DS, Schatzberg D, Martinod K, Voorhees JR, Fuchs TA, et al. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:13076-13081.
- 471.** Mroczek SM, Lena A, Hadzibegovic S, Ludwig R, Al-Rashid F, Mahabadi AA, et al. Assessment of coronary artery disease during hospitalization for cancer treatment. *Clin Res Cardiol* 2021;110:200-210.
- 472.** Nykl R, Fischer O, Vykoupil K, Taborsky M. A unique reason for coronary spasm causing temporary ST elevation myocardial infarction (inferior STEMI) – systemic inflammatory response syndrome after use of pembrolizumab. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 2017;2:100-102.
- 473.** Ferreira M, Pichon E, Carmier D, Bouquet E, Pageot C, Bejan-Angoulvant T, et al. Coronary toxicities of anti-PD-1 and anti-PD-L1 immunotherapies: a case report and review of the literature and international registries. *Target Oncol* 2018;13:509-515.
- 474.** Iannaccone M, D'Ascenzo F, Vadalà P, Wilton SB, Noussan P, Colombo F, et al. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7:631-638.
- 475.** Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, Parwani P, Swamy P, Lopez-Mattei JC, et al. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur Heart J* 2020;41:2183-2193.
- 476.** Velders MA, Boden H, Hofma SH, Osanto S, Van Der Hoeven BL, Heestermans AACM, et al. Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;112:1867-1872.
- 477.** Ueki Y, Vögeli B, Karagiannis A, Zanchin T, Zanchin C, Rhyner D, et al. Ischemia and bleeding in cancer patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC CardioOncol* 2019;1:145-155.
- 478.** Potts JE, Iliescu CA, Lopez Mattei JC, Martinez SC, Holmvang L, Ludman P, et al. Percutaneous coronary intervention in cancer patients: a report of the prevalence and outcome in the United States. *Eur Heart J* 2019;40:1790-1800.
- 479.** Guddati AK, Joy PS, Kumar G. Analysis of outcomes of percutaneous coronary intervention in metastatic cancer patients with acute coronary syndrome over a 10-year period. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:471-479.
- 480.** Pothineni NV, Shah NN, Rochlani Y, Saad M, Kovelamudi S, Marmagiolis K, et al. Temporal trends and outcomes of acute myocardial infarction in patients with cancer. *Ann Transl Med* 2017;5:482.
- 481.** Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, Lei X, Durand JB, Daher IN. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol* 2012;35:443-450.
- 482.** Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, Sambola A, Gulati G, Lancellotti P, et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) Association and the ESC Council of Cardio-Oncology – Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:947-959.
- 483.** Mohamed MO, Van Spall HGC, Kontopantelis E, Alkhouli M, Barac A, Elgendy IY, et al. Effect of primary percutaneous coronary intervention on in-hospital outcomes among active cancer patients presenting with ST-elevation myocardial infarction: a propensity score matching analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:829-839.
- 484.** Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, Yang EH, Cilengiroglu M, Charitakis K, et al. SCAI Expert consensus statement: evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the Cardiologists Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87:E202-E223.
- 485.** Iliescu CA, Cilengiroglu M, Giza DE, Rosales O, Lebeau J, Guerrero-Mantilla I, et al. 'Bringing on the light' in a complex clinical scenario: optical coherence tomography-guided discontinuation of antiplatelet therapy in cancer patients with coronary artery disease (PROTECT-OCT registry). *Am Heart J* 2017;194:83-91.
- 486.** Iliescu C, Balanescu DV, Donisan T, Giza DE, Muñoz Gonzalez ED, Cilengiroglu M, et al. Safety of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization in cancer patients with acute coronary syndrome and chronic thrombocytopenia. *Am J Cardiol* 2018;122:1465-1470.
- 487.** Cianci G, Morelli MF, Cannita K, Morese R, Rievuto E, Di Rocco ZC, et al. Prophylactic options in patients with 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Br J Cancer* 2003;88:1507-1509.
- 488.** Ambrosy AP, Kunz PL, Fisher GA, Witteles RM. Capecitabine-induced chest pain relieved by diltiazem. *Am J Cardiol* 2012;110:1623-1626.
- 489.** Akpek G, Hartshorn KL. Failure of oral nitrate and calcium channel blocker therapy to prevent 5-fluorouracil-related myocardial ischemia: a case report. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43:157-161.
- 490.** Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2552-2565.
- 491.** Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, Barac A, Beckman JA, Chism DD, et al. Cardio-oncology: vascular and metabolic perspectives: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e579-e602.
- 492.** Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-2247.
- 493.** Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res* 2016;118:1008-1020.
- 494.** Novo G, Di Lisi D, Bronte E, MacAione F, Accurso V, Badalamenti G, et al. Cardiovascular toxicity in cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors: a real-world single-center experience. *Oncology* 2020;98:445-451.
- 495.** Bharadwaj AS, Swamy PM, Mamas MA. Outcomes of percutaneous coronary interventions in cancer patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020;18:25-32.
- 496.** Kwok CS, Wong CW, Kontopantelis E, Barac A, Brown SA, Velagapudi P, et al. Percutaneous coronary intervention in patients with cancer and readmissions within 90 days for acute myocardial infarction and bleeding in the USA. *Eur Heart J* 2021;42:1019-1034.
- 497.** van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttrop MJ, Rensing BJ, et al. Predictors of coronary stent thrombosis. The Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1399-1409.
- 498.** Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2019;140:240-261.
- 499.** Stewart MH, Jahangir E, Polin NM. Valvular heart disease in cancer patients: etiology, diagnosis, and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:53.
- 500.** Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *J Am Med Assoc* 2003;290:2831-2837.
- 501.** Salz T, Zabor EC, de Nully Brown P, Dalton SO, Raghunathan NJ, Matasar MJ, et al. Preexisting cardiovascular risk and subsequent heart failure among non-Hodgkin lymphoma survivors. *J Clin Oncol* 2017;35:3837-3843.
- 502.** Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol* 2012;23:897-902.
- 503.** Sato A, Yoshihisa A, Miyata-Tatsumi M, Oikawa M, Kobayashi A, Ishida T, et al. Valvular heart disease as a possible predictor of trastuzumab-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2019;10:37-42.
- 504.** Watanabe Y, Kozuma K, Hioki H, Kawashima H, Nara Y, Kataoka A, et al. Comparison of results of transcatheter aortic valve implantation in patients with versus without active cancer. *Am J Cardiol* 2016;118:572-577.
- 505.** Nagata H, Kanzaki R, Kanou T, Ose N, Funaki S, Shintani Y, et al. Two cases of lobectomy for lung cancer after transcatheter aortic valve implantation. *Surg Case Rep* 2018;4:139.
- 506.** Landes U, Iakobishvili Z, Vronsky D, Zusman O, Barsheshet A, Jaffe R, et al. Transcatheter aortic valve replacement in oncology patients with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:78-86.
- 507.** Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561-632.
- 508.** López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, Mitroi C, Mazón Ramos P, Díez-Villanueva P, et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72:749-759.
- 509.** Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:945-953.
- 510.** Yun JP, Choi EK, Do Han K, Park SH, Jung JH, Park SH, et al. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population-based study. *JACC CardioOncol* 2021;3:221-232.
- 511.** Guha A, Fradley MG, Dent SF, Weintraub NL, Lustberg MB, Alonso A, et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. *Eur Heart J* 2021;43:300-312.
- 512.** Hu YF, Liu CJ, Chang PMH, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol* 2013;165:355-357.
- 513.** Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, Moslehi J, Piazza G, Giugliano RP. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1336-1349.
- 514.** Malavasi VL, Fantecchi E, Gianolio L, Pesce F, Longo G, Marietta M, et al. Atrial fibrillation in patients with active malignancy and use of anticoagulants: underprescription but no adverse impact on all-cause mortality. *Eur J Intern Med* 2019;59:27-33.
- 515.** Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of preexisting cardiovascular disease

in patients with different types of cancer the unmet need for onco-cardiology. *Mayo Clin Proc* 2016;91:81-83.

516. Alexandre J, Moslehi JJ, Bersell KR, Funck-Brentano C, Roden DM, Salem JE. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacol Ther* 2018;189:89-103.

517. Boriani G, Corradini P, Cuneo A, Falanga A, Foà R, Gaidano G, et al. Practical management of ibuprofen in the real life: focus on atrial fibrillation and bleeding. *Hematol Oncol* 2018;36:624-632.

518. Tang CPS, Lip GYH, McCormack T, Lyon AR, Hillmen P, Iyengar S, et al. Management of cardiovascular complications of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Br J Haematol* 2022;196:70-78.

519. Pastori D, Marang A, Bisson A, Menichelli D, Herbert J, Lip GYH, et al. Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: a nationwide cohort study. *Cancer* 2021;127:2122-2129.

520. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Van Gelder IC, Heidbuchel H, et al. The 4S-AF scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): a novel approach to in-depth characterization (rather than classification) of atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2021;121:270-278.

521. Boriani G, Bonini N, Albini A, Venturelli A, Imberti JF, Vitolo M. Cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: current evidence, practical considerations, and controversies in a complex clinical scenario. *Kardiol Pol* 2020;78:1088-1098.

522. Kanmanthareddy A, Vallakati A, Reddy Yeruva M, Dixit S, Di Biase L, Mansour M, et al. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in the postpneumectomy population: a feasibility, safety, and outcomes study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:385-389.

523. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, En Chiang C, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018;154:1121-1201.

524. Proietti M, Lane DA, Boriani G, Lip GYH. Stroke prevention, evaluation of bleeding risk, and anticoagulant treatment management in atrial fibrillation contemporary international guidelines. *Can J Cardiol* 2019;35:619-633.

525. Boriani G, Lee G, Parrini I, Lopez-Fernandez T, Lyon AR, Suter T, et al. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation and active cancer: an international survey on patient management. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:611-621.

526. D'Souza M, Carlson N, Fosbøl E, Lamberts M, Smedegaard L, Nielsen D, et al. CHA2DS2-VASc score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:651-658.

527. Farmakis D. Anticoagulation for atrial fibrillation in active cancer: what the cardiologists think. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:608-610.

528. Cohen A, Donal E, Delgado V, Pepi M, Tsang T, Gerber B, et al. EACVI recommendations on cardiovascular imaging for the detection of embolic sources: endorsed by the Canadian Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:E24-E57.

529. Schulman S, Anger SU, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010;8:202-204.

530. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:1612-1676.

531. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Fox KAA, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKET AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;5:145-152.

532. Melloni C, Dunning A, Granger CB, Thomas L, Khouri MG, Garcia DA, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med* 2017;130:1440-1448.e1.

533. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, Jin J, Duggal A, Babilonia NA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the engage AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008987.

534. Sawant AC, Kumar A, McCray W, Tetewsky S, Parone L, Sridhara S, et al. Superior safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in patients with atrial fibrillation and underlying cancer: a national Veterans Affairs database study. *J Geriatr Cardiol* 2019;16:706-709.

535. Shah S, Norby FL, Datta YH, Lutsey PL, MacLehose RF, Chen LY, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv* 2018;2:200-209.

536. Mariani MV, Magnocavallo M, Straito M, Piro A, Severino P, Iannucci G, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:419-429.

537. Deitelzweig S, Keshishian AV, Zhang Y, Kang A, Dhamane AD, Luo X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients with active cancer. *JACC CardioOncol* 2021;3:411-424.

538. Lin YS, Kuan FC, Chao TF, Wu M, Chen SW, Chen MC, et al. Mortality associated with the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cancer patients: dabigatran versus rivaroxaban. *Cancer Med* 2021;10:7079-7088.

539. Isogai T, Saad AM, Abushouk AI, Shekhar S, Kuroda S, Gad MM, et al. Procedural and short-term outcomes of percutaneous left atrial appendage closure in patients with cancer. *Am J Cardiol* 2021;141:154-157.

540. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, Beattie JM, Blomstrom Lundqvist C, Cohen A, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the criti-

cally ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2019;21:7-8.

541. Butt JH, Olesen JB, Havers-Borgersen E, Gundlund A, Andersson C, Gislason GH, et al. Risk of thromboembolism associated with atrial fibrillation following noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2027-2036.

542. Enriquez A, Biagi J, Redfern D, Boles U, Kamel D, Ali FS, et al. Increased incidence of ventricular arrhythmias in patients with advanced cancer and implantable cardioverter-defibrillators. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3:50-56.

543. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol* 2016;594:2459-2468.

544. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2018;15:e190-e252.

545. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;88:782-784.

546. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, Hammadah M, Joglar JA, Leclerc J, et al. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;142:E214-E233.

547. AZCERT. CredibleMeds.org n.d.

548. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, Barbieri A, Arra C, Maurea N. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer Treat Rev* 2018;63:135-143.

549. European Medicines Agency. ICH guideline E14/S7B on clinical and non-clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential – questions & answers. *Sci Med Heal* 2020:EMA/CHMP/ICH/415588/2020.

550. Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Kaufman GP, Hernandez-Montfort J. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145:1527-1557.

551. Cirne F, Zhou S, Kappel C, El-Kadi A, Barron CC, Ellis PM, et al. ALK inhibitor-induced bradycardia: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2021;161:9-17.

552. Hassel LJ, Lenihan DJ, Baliga RR. Hypertension in the cardio-oncology clinic. *Heart Fail Clin* 2019;15:487-495.

553. Szmít S, Jurczak W, Zaucha JM, Drozd-Sokołowska J, Spychalowiec W, Joks M, et al. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:791-799.

554. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, Cartenti G, Ricevuto E, Tudini M, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009;20:1535-1542.

555. Penttilä P, Rautiola J, Poussa T, Peltola K, Bono P. Angiotensin inhibitors as treatment of sunitinib/pazopanib-induced hypertension in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:384-390.e3.

556. Izzedine H, Derosa L, Le Teuff G, Albiges L, Escudier B. Hypertension and angiotensin system inhibitors: impact on outcome in sunitinib-treated patients for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26:1128-1133.

557. McKay RR, Rodriguez GE, Lin X, Kaymakalan MD, Hammvik OPR, Sabbiseti VS, et al. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:2471-2479.

558. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:632-634.

559. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res* 2016;145:27-33.

560. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;49:1404-1413.

561. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011;117:1334-1349.

562. Abdulla A, Davis WM, Ratnaweera N, Zefer E, Ballantyne Scott B, Lee AYY. A meta-analysis of case fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding in patients with cancer. *Thromb Haemost* 2020;120:702-713.

563. Mulder FI, Carrier M, van Doormaal F, Robin P, Otten HM, Salaun PY, et al. Risk scores for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: results from an individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18:2622-2628.

564. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4839-4847.

565. Li X, Hu Y, Lin P, Zhang J, Tang Y, Qi Q, et al. Comparison of different clinical prognostic scores in patients with pulmonary embolism and active cancer. *Thromb Haemost* 2021;121:834-844.

566. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, Galie N, Gibbs JSR, Agno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.

567. Mazzolai L, Agno W, Alatri A, Bauersachs R, Becattini C, Brodmann M,

- et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:1248-1263.
- 568.** Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MS V, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:926-938.
- 569.** Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol* 2018;72:89-93.
- 570.** Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2012; 30:2876-2884.
- 571.** Hooks M, Okasha O, Velangi PS, Nijjar PS, Farzaneh-Far A, Shenoy C. Left ventricular thrombus on cardiovascular magnetic resonance imaging in non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:1425-1433.
- 572.** Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-153.
- 573.** Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062-1072.
- 574.** Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb* 2006;12:389-396.
- 575.** Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-1735.
- 576.** Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:677-686.
- 577.** Lee YJ, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol* 2016;203:372-378.
- 578.** Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-624.
- 579.** Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-2023.
- 580.** McBane II RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18:411-421.
- 581.** Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M V, Connors JM, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599-1607.
- 582.** Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol* 2019;30:897-907.
- 583.** Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, Huisman M, Bauersachs R, Gussoni G, et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the Caravaggio study. *Thromb Haemost* 2021;121:616-624.
- 584.** Cohen A, Keshishian A, Lee T, Wygant G, Rosenblatt L, Hlavacek P, et al. Effectiveness and safety of apixaban, low-molecular-weight heparin, and warfarin among venous thromboembolism patients with active cancer: a US claims data analysis. *Thromb Haemost* 2021;121:383-395.
- 585.** Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin AC, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2020; 120:1128-1136.
- 586.** Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Direct oral anticoagulants in patients with active cancer: a systematic review and meta-analysis. *JACC CardioOncol* 2020;2:428-440.
- 587.** Kraaijpoel N, Carrier M. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. *Blood* 2019;133:291-298.
- 588.** Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman M V. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011;29:2405-2409.
- 589.** Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivas I, Marin-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res* 2017;157:90-96.
- 590.** Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman M V, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1028-1035.
- 591.** Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:e25-e197.
- 592.** Riondino S, Ferroni P, Del Monte G, Formica V, Guadagni F, Roselli M. Venous thromboembolism in cancer patients on simultaneous and palliative care. *Cancers (Basel)* 2020;12:1167.
- 593.** Xin Z, Liu F, Du Y, Mao F, Wang X, Xu P, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2020;9:2970-2981.
- 594.** Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20:e566-e581.
- 595.** Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975-980.
- 596.** Khorana A, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-4907.
- 597.** Gerotziakas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colo-rectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS-cancer-associated thrombosis study. *Oncologist* 2017;22:1222-1231.
- 598.** Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10:943-949.
- 599.** Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012;366:601-609.
- 600.** Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AWSS. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD008500.
- 601.** Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:711-719.
- 602.** Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:720-728.
- 603.** Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae KR, Khorana AA. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol* 2019;94:780-785.
- 604.** Menapace LA, McCrae KR, Khorana AA. Predictors of recurrent venous thromboembolism and bleeding on anticoagulation. *Thromb Res* 2016;140:S93-S98.
- 605.** Roule V, Verdier L, Blanchart K, Ardouin P, Lemaître A, Bignon M, et al. Systematic review and meta-analysis of the prognostic impact of cancer among patients with acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20:38.
- 606.** Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706-715.
- 607.** Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2018;39:213-260.
- 608.** Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhardt D, Hall SA, Henry TD, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;94:29-37.
- 609.** Schiffer CA, Bohlke K, Anderson KC. Platelet transfusion for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract* 2018;14:129-133.
- 610.** Al-Samkari H, Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy. *Blood Adv* 2019;3:3770-3779.
- 611.** Parr SK, Liang J, Schadler KL, Gilchrist SC, Steele CC, Ade CJ. Anticancer therapy-related increases in arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015598.
- 612.** Gambichler T, Strutzmann S, Tannapfel A, Susok L. Paraneoplastic acral vascular syndrome in a patient with metastatic melanoma under immune checkpoint blockade. *BMC Cancer* 2017;17:327.
- 613.** Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner GH, Schillinger M, Mitterbauer-Hohendanner G, Sillaber C, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol* 2011;86:533-539.
- 614.** Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, Cortes JE, Hochhaus A, Talpaz M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res* 2016;48:84-91.
- 615.** Valent P, Hadzijušević E, Scherthaner GH, Wolf D, Rea D, Le Coutre P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood* 2015;125:901-906.

616. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128-2137.
617. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, Chaumais MC, Dorfmueller P, Antigny F, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol* 2015;185:356-371.
618. Jevnikar M, Montani D, Savale L, Seferian A, Jutant EM, Boucly A, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and totally implantable central venous access systems. *Eur Respir J* 2021;57:2002208.
619. Price LC, Seckl MJ, Dorfmueller P, Wort SJ. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2019;28:180065.
620. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43:3618-3731.
621. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-2270.
622. Imazio M, Colopi M, De Ferrari GM. Pericardial diseases in patients with cancer: contemporary prevalence, management and outcomes. *Heart* 2020;106:569-574.
623. Kim SR, Kim EK, Cho J, Chang SA, Park SJ, Lee SC, et al. Effect of anti-inflammatory drugs on clinical outcomes in patients with malignant pericardial effusion. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1551-1561.
624. Gong J, Drobni ZD, Zafar A, Quinaglia T, Hartmann S, Gilman HK, et al. Pericardial disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2021;9:e002771.
625. Inno A, Maurea N, Metro G, Carbone A, Russo A, Gori S. Immune checkpoint inhibitors-associated pericardial disease: a systematic review of case reports. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70:3041-3053.
626. Sánchez-Enrique C, Nuñez-Gil JJ, Viana-Tejedor A, De Agustín A, Vivas D, Palacios-Rubio J, et al. Cause and long-term outcome of cardiac tamponade. *Am J Cardiol* 2016;117:664-669.
627. Saab J, Hoda RS, Narula N, Hoda SA, Geraghty BE, Nasar A, et al. Diagnostic yield of cytopathology in evaluating pericardial effusions: clinicopathologic analysis of 419 specimens. *Cancer Cytopathol* 2017;125:128-137.
628. Patel N, Rafique AM, Eshaghian S, Mendoza F, Biner S, Cercek B, et al. Retrospective comparison of outcomes, diagnostic value, and complications of percutaneous prolonged drainage versus surgical pericardiectomy of pericardial effusion associated with malignancy. *Am J Cardiol* 2013;112:1235-1239.
629. Palaskas N, Morgan J, Daigle T, Banchs J, Durand JB, Hong D, et al. Targeted cancer therapies with pericardial effusions requiring pericardiocentesis focusing on immune checkpoint inhibitors. *Am J Cardiol* 2019;123:1351-1357.
630. Shaheen S, Mirshahidi H, Nagaraj G, Hsueh CT. Conservative management of nivolumab-induced pericardial effusion: a case report and review of literature. *Exp Hematol Oncol* 2018;7:11.
631. Dixon SB, Howell CR, Lu L, Plana JC, Joshi VM, Luepker R V, et al. Cardiac biomarkers and association with subsequent cardiomyopathy and mortality among adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer* 2021;127:458-466.
632. Hershman DL, Till C, Shen S, Wright JD, Ramsey SD, Barlow WE, et al. Association of cardiovascular risk factors with cardiac events and survival outcomes among patients with breast cancer enrolled in SWOG clinical trials. *J Clin Oncol* 2018;36:2710-2717.
633. Nolan MT, Marwick TH, Plana JC, Li Z, Ness KK, Joshi VM, et al. Effect of traditional heart failure risk factors on myocardial dysfunction in adult survivors of childhood cancer. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1202-1203.
634. Cho H, Lee S, Sim SH, Park IH, Lee KS, Kwak MH, et al. Cumulative incidence of chemotherapy-induced cardiotoxicity during a 2-year follow-up period in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2020;182:333-343.
635. Smarz K, Jaxa-Chamiec T, Chwyczko T, Głowczyńska R, Jegier A, Niedoszytko P, et al. Cardiopulmonary exercise testing in adult cardiology: expert opinion of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Pol* 2019;77:730-756.
636. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS, et al. Efficacy of exercise therapy on cardiorespiratory fitness in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2018;36:2297-2304.
637. Sasso JP, Eves ND, Christensen JF, Koelwyn GJ, Scott J, Jones LW. A framework for prescription in exercise-oncology research. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6:115-124.
638. Wallen MP, Hennessy D, Brown S, Evans L, Rawstorn JC, Wong Shee A, et al. High-intensity interval training improves cardiorespiratory fitness in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2020;29:e13267.
639. Lee K, Tripathy D, Demark-Wahnefried W, Courneya KS, Sami N, Bernstein L, et al. Effect of aerobic and resistance exercise intervention on cardiovascular disease risk in women with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:710-714.
640. Adams SC, Delorey DS, Davenport MH, Fairey AS, North S, Courneya KS. Effects of high-intensity interval training on fatigue and quality of life in testicular cancer survivors. *Br J Cancer* 2018;118:1313-1321.
641. Mijwel S, Jervaeus A, Bolam KA, Norrbom J, Bergh J, Rundqvist H, et al. High-intensity exercise during chemotherapy induces beneficial effects 12 months into breast cancer survivorship. *J Cancer Surviv* 2019;13:244-256.
642. Marriott CFS, Petrella AFM, Marriott ECS, Boa Sorte Silva NC, Petrella RJ. High-intensity interval training in older adults: a scoping review. *Sport Med Open* 2021;7:49.
643. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, et al. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2739-2746.
644. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurawski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011-2019.
645. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008;112:2500-2508.
646. Kim PY, Irizarry-Caro JA, Ramesh T, Ilescu C, Lopez-Mattei JC. How to diagnose and manage QT prolongation in cancer patients. *JACC CardioOncol* 2021;3:145-149.
647. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO-CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:35-47.
648. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM, Van Den Bos C, Van Der Pal HJH, Heinen RC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007;297:2705-2715.
649. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, Chow EJ, Ehrhardt MJ, Ky B, et al. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: insights into epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Clin Oncol* 2018;36:2135-2144.
650. Fidler MM, Reulen RC, Henson K, Kelly J, Cutter D, Levitt GA, et al. Population-based long-term cardiac-specific mortality among 34 489 five-year survivors of childhood cancer in Great Britain. *Circulation* 2017;135:951-963.
651. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13:503-512.
652. Bates JE, Howell RM, Liu Q, Yasui Y, Mulrooney DA, Dhakal S, et al. Therapy-related cardiac risk in childhood cancer survivors: an analysis of the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2019;37:1090-1101.
653. van Dalen EC, Mulder RL, Suh E, Ehrhardt MJ, Aune GJ, Bardi E, et al. Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: a systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Eur J Cancer* 2021;156:127-137.
654. Leerink JM, van der Pal HJH, Kremer LCM, Feijen EAM, Meregalli PG, Pourier MS, et al. Refining the 10-year prediction of left ventricular systolic dysfunction in long-term survivors of childhood cancer. *JACC CardioOncol* 2021;3:62-72.
655. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3673-3680.
656. Armenian SH, Sun CL, Vase T, Ness KK, Blum E, Francisco L, et al. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood* 2012;120:4505-4512.
657. Carpenter K, Scavotto M, McGovern A, Ma C, Kenney LB, Mack JW, et al. Early parental knowledge of late effect risks in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2022;69:e29473.
658. Herrmann J. From trends to transformation: where cardio-oncology is to make a difference. *Eur Heart J* 2019;40:3898-3900.
659. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 2019;40:3889-3897.
660. Stoltzfus KC, Zhang Y, Sturgeon K, Sinoway LI, Trifiletti DM, Chinchilli VM, et al. Fatal heart disease among cancer patients. *Nat Commun* 2020;11:2011.
661. Banke A, Fosbøl EL, Møller JE, Gislason GH, Andersen M, Bernsdorf M, et al. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1447-1453.
662. Jacobse JN, Steggink LC, Sonke GS, Schaapveld M, Hummel YM, Steenbruggen TG, et al. Myocardial dysfunction in long-term breast cancer survivors treated at ages 40-50 years. *Eur J Heart Fail* 2020;22:338-346.
663. Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, Friedenreich CM, Cheung WY, Tang KL, et al. Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2018;7:4801-4813.
664. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005;6:557-565.
665. de Vries S, Schaapveld M, Janus CPM, Daniëls LA, Petersen EJ, van der Maazen RWM, et al. Long-term cause-specific mortality in Hodgkin lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:760-769.
666. Armenian SH, Yang D, Teh JB, Atencio LC, Gonzales A, Wong FL, et al. Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors. *Blood Adv* 2018;2:1756-1764.
667. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, De Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1021-1028.
668. Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, Colon-Otero G, Perez EA. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol* 2016;34:581-587.
669. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3808-3815.

670. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert Consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1013-1032.
671. Tromp J, Boerman LM, Sama IE, Maass SWMC, Maduro JH, Hummel YM, et al. Long-term survivors of early breast cancer treated with chemotherapy are characterized by a pro-inflammatory biomarker profile compared to matched controls. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1239-1246.
672. Cao Z, Xu C, Yang H, Li S, Wang Y. The role of healthy lifestyle in cancer incidence and temporal transitions to cardiometabolic disease. *JACC CardioOncol* 2021;3:663-674.
673. Limat S, Daguidau E, Cahn JY, Nerich V, Brion A, Perrin S, et al. Incidence and risk factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:168-174.
674. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Wei YT, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3159-3165.
675. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.
676. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
677. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
678. Abdel-Qadir H, Tai F, Croxford R, Austin PC, Amir E, Calvillo-Argüelles O, et al. Characteristics and outcomes of women developing heart failure after early stage breast cancer chemotherapy: a population-based matched cohort study. *Circ Heart Fail* 2021;14:e008110.
679. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, De Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012;23:vii155-66.
680. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45:55-75.
681. Taylor C, Duane FK, Dodwell D, Gray R, Wang Z, Wang Y, et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *J Clin Oncol* 2017;35:1641-1649.
682. Reed GW, Masri A, Griffin BP, Kapadia SR, Ellis SG, Desai MY. Long-term mortality in patients with radiation-associated coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003483.
683. Liang JJ, Sio TT, Slusser JP, Lennon RJ, Miller RC, Sandhu G, et al. Outcomes after percutaneous coronary intervention with stents in patients treated with thoracic external beam radiation for cancer. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1412-1420.
684. Cuomo JR, Javaheri SP, Sharma GK, Kapoor D, Berman AE, Weintraub NL. How to prevent and manage radiation-induced coronary artery disease. *Heart* 2018;104:1647-1653.
685. Feldman DR, Schaffer WL, Steingart RM. Late cardiovascular toxicity following chemotherapy for germ cell tumors. *JNCN J Natl Compr Cancer Netw* 2012;10:537-544.
686. Sudhakar R. Response to treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol* 2012;35:646.
687. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2013;368:574-577.
688. Han X-J, Li J-Q, Khannanova Z, Li Y. Optimal management of coronary artery disease in cancer patients. *Chronic Dis Transl Med* 2019;5:221-233.
689. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Kardiol Pol* 2018;76:1585-1664.
690. Wu W, Masri A, Popovic ZB, Smedira NG, Lytle BW, Marwick TH, et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Circulation* 2013;127:1476-1484.
691. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. *Heart* 2016;102:269-276.
692. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-2791.
693. Lind A, Totzeck M, Mahabadi AA, Jánosi RA, El Gabry M, Ruhparwar A, et al. Impact of cancer in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a single-center study. *JACC CardioOncology* 2020;2:735-743.
694. Yazdchi F, Hirji SA, Nohria A, Percy E, Harloff M, Malarczyk A, et al. Transcatheter compared with surgical aortic valve replacement in patients with previous chest-directed radiation therapy. *JACC CardioOncology* 2021;3:397-407.
695. Guha A, Dey AK, Omer S, Abraham WT, Attizzani G, Jneid H, et al. Contemporary trends and outcomes of percutaneous and surgical mitral valve replacement or repair in patients with cancer. *Am J Cardiol* 2020;125:1355-1360.
696. Elbadawi A, Albaeni A, Elgendy IY, Ogunbayo GO, Jimenez E, Cornwell L, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with prior mediastinal radiation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2658-2666.
697. Zafar MR, Mustafa SF, Miller TW, Alkhawani T, Sharma UC. Outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardio-Oncology* 2020;6:8.
698. Hadzijusufovic E, Albrecht-Schgoer K, Huber K, Hoermann G, Grebien F, Eisenwort G, et al. Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site. *Leukemia* 2017;31:2388-2397.
699. Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A:2229-2238.
700. Stelwagen J, Lubberts S, Stegink LC, Steursma G, Kruij LM, Donkerbroek JW, et al. Vascular aging in long-term survivors of testicular cancer more than 20 years after treatment with cisplatin-based chemotherapy. *Br J Cancer* 2020;123:1599-1607.
701. Andreassi MG, Piccaluga E, Gargani L, Sabatino L, Borghini A, Fata F, et al. Subclinical carotid atherosclerosis and early vascular aging from long-term low-dose ionizing radiation exposure: a genetic, telomere, and vascular ultrasound study in cardiac catheterization laboratory staff. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:616-627.
702. Carmody BJ, Arora S, Avena R, Curry KM, Simpkins J, Cosby K, et al. Accelerated carotid artery disease after high-dose head and neck radiotherapy: is there a role for routine carotid duplex surveillance? *J Vasc Surg* 1999;30:1045-1051.
703. Carpenter DJ, Mowery YM, Broadwater G, Rodrigues A, Wisdom AJ, Dorth JA, et al. The risk of carotid stenosis in head and neck cancer patients after radiation therapy. *Oral Oncol* 2018;80:9-15.
704. Szpakowski N, Desai MY. Radiation-associated pericardial disease. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:97.
705. Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:10-18.
706. Ning MS, Tang L, Gomez DR, Xu T, Luo Y, Huo J, et al. Incidence and predictors of pericardial effusion after chemoradiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:70-79.
707. Wei X, Liu HH, Tucker SL, Wang S, Mohan R, Cox JD, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:707-714.
708. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:577-585.
709. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, Wohlford GF, Mauro AG, Jordan JH, et al. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:76-92.
710. Donnellan E, Phelan D, McCarthy CP, Collier P, Desai M, Griffin B. Radiation-induced heart disease: a practical guide to diagnosis and management. *Cleve Clin J Med* 2016;83:914-922.
711. Crestanello JA, McGregor CGA, Danielson GK, Daly RC, Dearani JA, Orszulik TA, et al. Mitral and tricuspid valve repair in patients with previous mediastinal radiation therapy. *Ann Thorac Surg* 2004;78:826-831.
712. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease. *Heart* 2009;95:252-258.
713. Walsh D, Nelson KA. Autonomic nervous system dysfunction in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2002;10:523-528.
714. Noor B, Akhavan S, Leuchter M, Yang EH, Ajjola OA. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic impairment in cancer survivors: a single center case series. *Cardiooncology* 2020;6:11.
715. Gibson TM, Li Z, Green DM, Armstrong GT, Mulrooney DA, Srivastava DK, et al. Blood pressure status in adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:1705-1713.
716. Friedman DN, Tonorezos ES, Cohen P. Diabetes and metabolic syndrome in survivors of childhood cancer. *Horm Res Paediatr* 2019;91:118-127.
717. Pekmezci DW, Demark-Wahnefried W. Updated evidence in support of diet and exercise interventions in cancer survivors. *Acta Oncol (Madr)* 2011;50:167-178.
718. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002;20:1128-1143.
719. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:627-635.
720. Meyerhardt JA, Ma J, Courneya KS. Energetics in colorectal and prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4066-4073.
721. Wright ME, Chang SC, Schatzkin A, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, et al. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer* 2007;109:675-684.
722. Siegel EM, Ulrich CM, Poole EM, Holmes RS, Jacobsen PB, Shibata D. The effects of obesity and obesity-related conditions on colorectal cancer prognosis. *Cancer Control* 2010;17:52-57.
723. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005;23:1370-1378.
724. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, Nelson H, et al. Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from Cancer and Leukemia Group B 89803. *J Clin Oncol* 2008;26:4109-4115.
725. Kroenke CH, Fung TT, Hu FB, Holmes MD. Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005;23:9295-9303.
726. Kwan ML, Weltzien E, Kushi LH, Castillo A, Slattery ML, Caan BJ. Dietary

patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:919-926.

727. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Hu FB, Mayer RJ, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *J Am Med Assoc* 2007;298:754-764.

728. Yang J, Li C, Shen Y, Zhou H, Shao Y, Zhu W, et al. Impact of statin use on cancer-specific mortality and recurrence: a meta-analysis of 60 observational studies. *Medicine* 2020;99:e19596.

729. Kim J, Choi EA, Han YE, Woo Lee J, Seul Kim Y, Kim Y, et al. Association between statin use and all-cause mortality in cancer survivors, based on the Korean health insurance service between 2002 and 2015. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:434-440.

730. Ren QW, Yu SY, Teng THK, Li X, Cheung KS, Wu MZ, et al. Statin associated lower cancer risk and related mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3049-3059.

731. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:340-347.

732. Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2010;4:87-100.

733. Campia U, Barac A. Exercise and aerobic fitness to reduce cancer-related cardio-vascular toxicity. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016;18:44.

734. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, Ness KK, Yasui Y, Devine K, et al. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2014;32:3643-3650.

735. Scott JM, Li N, Liu Q, Yasui Y, Leisenring W, Nathan PC, et al. Association of exercise with mortality in adult survivors of childhood cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:1352-1358.

736. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012;62:242-274.

737. CDC. Cancer Data and Statistics | Survival Information from the National Cancer Institute and Centers for Disease Control and Prevention. 2013.

738. Thompson KA, Hildebrandt MAT, Ater JL. Cardiac outcomes with pregnancy after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:594-595.

739. Nolan M, Oikonomou EK, Silversides CK, Hines MR, Thompson KA, Campbell BA, et al. Impact of cancer therapy-related cardiac dysfunction on risk of heart failure in pregnancy. *JACC CardioOncology* 2020;2:153-162.

740. Chait-Rubinek L, Mariani JA, Goroncy N, Herschtal A, Wheeler GC, Dwyer MK, et al. A retrospective evaluation of risk of peripartum cardiac dysfunction in survivors of childhood, adolescent and young adult malignancies. *Cancers (Basel)* 2019; 11:1046.

741. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-3241.

742. Mehta LS, Barnes CA, Bradley E, Burton T, Economy K, Mehran R, et al. Cardiovascular considerations in caring for pregnant patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e884-e903.

743. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, eds. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th ed. 2015. ISBN 978-92-832-2436-5

744. Burke A, Tavora F. The 2015 WHO Classification of tumors of the heart and pericardium. *J Thorac Oncol* 2016;11:441-452.

745. Cresti A, Chiavarelli M, Glauber M, Tanganelli P, Scalese M, Cesario F, et al. Incidence rate of primary cardiac tumors: a 14-year population study. *J Cardiovasc Med* 2016;17:37-43.

746. Maleszewski JJ, Bois MC, Bois JP, Young PM, Stulak JM, Klarich KW. Neoplasia and the heart: pathological review of effects with clinical and radiological correlation. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:202-227.

747. Tyebally S, Chen S, Bhattacharyya S, Mughrabi S, Hussain Z, Manisty C, et al. Cardiac tumors: JACC CardioOncology state-of-the-art review. *JACC Cardio-Oncol* 2020;2:293-311.

748. Kirkpatrick JN, Wong T, Bednarz JE, Spencer KT, Sugeng L, Ward RP, et al. Differential diagnosis of cardiac masses using contrast echocardiographic perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1412-1419.

749. Thiene G, Rizzo S, Marra MP, Valente M, Basso C. Masses and cardiac tumours: classification and diagnosis. *ESC CardioMED*, 2018. DOI:10.1093/med/9780198784906. 003.0386

750. Zaragosa-Macias E, Chen MA, Gill EA. Real time three-dimensional echocardiography evaluation of intracardiac masses. *Echocardiography* 2012;29:207-219.

751. Beroukhi RS, Prakash A, Valsangiacomo Buechel ER, Cava JR, Dorfman AL, Festa P, et al. Characterization of cardiac tumors in children by cardiovascular magnetic resonance imaging: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1044-1054.

752. Rahbar K, Seifarth H, Schäfers M, Stegger L, Hoffmeier A, Spieker T, et al. Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2012;53:856-863.

753. Kassab D, Donovan MS, Cheezum MK, Nguyen BT, Gambill NB, Blankstein R, et al. Cardiac masses on cardiac CT: a review. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2014;7:9281.

754. D'Angelo EC, Paolisso P, Vitale G, Foà A, Bergamaschi L, Magnani I, et al. Diagnostic accuracy of cardiac computed tomography and 18F-fluorodeoxyglucose with positron emission tomography in cardiac masses. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2400-2411.

755. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2005;6:219-228.

756. Szmít S, Zagrodzka M, Kurzyńska M, Opolski G, Szczylik C. Sunitinib malate, a receptor tyrosine kinase inhibitor, is effective in the treatment of restrictive heart failure due to heart metastases from renal cell carcinoma. *Cardiology* 2009;114:67-71.

757. Peccatori FA, Azim JA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi160-70.

758. Cubillo A, Morales S, Goñi E, Matute F, Muñoz JL, Pérez-Díaz D, et al. Multidisciplinary consensus on cancer management during pregnancy. *Clin Transl Oncol* 2021;23:1054-1066.

759. Silverstein J, Post AL, Chien AJ, Olin R, Tsai KK, Ngo Z, et al. Multidisciplinary management of cancer during pregnancy. *JCO Oncol Pract* 2020;16:545-557.

760. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol* 2019;30:1601-1612.

761. Dunleavy K, McLintock C. How I treat lymphoma in pregnancy. *Blood* 2020;136:2118-2124.

762. Ducas RA, Elliott JE, Melnyk SF, Premecz S, Dasila M, Cleverley K, et al. Cardiovascular magnetic resonance in pregnancy: insights from the Cardiac Hemodynamic Imaging and Remodeling in Pregnancy (CHIRP) study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:1.

763. Savu O, Jurcuț R, Giușcă S, Van Mieghem T, Gussi I, Popescu BA, et al. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:289-297.

764. Narayanan M, Elkayam U, Naqvi TZ. Echocardiography in pregnancy: part 2. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:90.

765. Furenäs E, Eriksson P, Wennerholm UB, Dellborg M. Pregnancy in a healthy population: dynamics of NTproBNP and hs-cTropoin T. *Open Heart* 2020;7:e001293.

766. Tanous D, Siu SC, Mason J, Greutmann M, Wald RM, Parker JD, et al. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1247-1253.

767. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.

768. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ* 2013;347:f6099.

769. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012;156:366-373.

770. Hase EA, de Barros VIPVL, Igai AMK, Francisco RPV, Zugaib M. Risk assessment of venous thromboembolism and thromboprophylaxis in pregnant women hospitalized with cancer: preliminary results from a risk score. *Clinics (Sao Paulo)* 2018; 73:e368.

771. Fox DJ, Khattar RS. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. *Heart* 2004;90:1224-1228.

772. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, et al. Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors: an expert statement. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1288-1304.

773. Dobson R, Burgess MI, Pritchard DM, Cuthbertson DJ. The clinical presentation and management of carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2014;173:29-32.

774. Lichtenauer M, Pichler T, Eder S, Mirna M, Magnes T, Wernly B, et al. Carcinoid heart disease involving the left heart: a case report and biomarker analysis. *ESC Heart Fail* 2019;6:222-227.

775. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18:525-534.

776. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME. Carcinoid heart disease. *Circulation* 2007;116:2860-2865.

777. Zuetenhorst JM, Korse CM, Bonfrer JMG, Bakker RH, Taal BG. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease. *Br J Cancer* 2004;90:2073-2079.

778. Dobson R, Burgess MI, Banks M, Pritchard DM, Vora J, Valle JW, et al. The association of a panel of biomarkers with the presence and severity of carcinoid heart disease: a cross-sectional study. *PLoS One* 2013;8:e73679.

779. Korse CM, Taal BG, De Groot CA, Bakker RH, Bonfrer JMG. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. *J Clin Oncol* 2009;27:4293-4299.

780. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2008;102:938-942.

781. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 2017;35:14-23.

782. Dumoulein M, Verslype C, Van Cutsem E, Meuris B, Herijgers P, Flameng

- W, et al. Carcinoid heart disease: case and literature review. *Acta Cardiol* 2010;65:261-264.
- 783.** Nguyen A, Schaff HV, Abel MD, Luis SA, Lahr BD, Halfdanarson TR, et al. Improving outcome of valve replacement for carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158:99-107.e2.
- 784.** Mabvuure N, Cumberworth A, Hindocha S. In patients with carcinoid syndrome undergoing valve replacement: will a biological valve have acceptable durability? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:467-471.
- 785.** Connolly HM, Schaff HV, Abel MD, Rubin J, Askew JW, Li Z, et al. Early and late outcomes of surgical treatment in carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2189-2196.
- 786.** Sunjic I, Shin D, Sunjic KM, Popat JV, Tran T, Chae SH, et al. Incidence of atriocentric block after valve replacement in carcinoid heart disease. *Cardiol Res* 2020;11:56-60.
- 787.** Kuntze T, Owais T, Secknus MA, Kaemmerer D, Baum R, Girdauskas E. Results of contemporary valve surgery in patients with carcinoid heart disease. *J Heart Valve Dis* 2016;25:356-363.
- 788.** Luthra S, Olevano C, Richens T, Tsang GM. Percutaneous transcatheter valve-in-valve pulmonary and tricuspid replacement in carcinoid heart disease. *JACC Case Reports* 2020;2:533-536.
- 789.** Zacks JS, Lavine R. Avoiding a repeat sternotomy in recurrent carcinoid heart disease. *JACC Case Reports* 2020;2:537-538.
- 790.** Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Burke M, Taylor AM, Caplin ME, Davar J. Features of carcinoid heart disease identified by 2- and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:103-111.
- 791.** Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC, et al. Carcinoid heart disease: clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993;87:1188-1196.
- 792.** Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood* 2020;136:2620-2627.
- 793.** Witteles RM, Liedtke M. AL amyloidosis for the cardiologist and oncologist: epidemiology, diagnosis, and management. *JACC CardioOncol* 2019;1:117-130.
- 794.** Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 2013;121:5124-5130.
- 795.** Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017;135:1357-1377.
- 796.** National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Systemic Light Chain Amyloidosis Version 1. Natl Compr Cancer Netw 2021. <https://www.nccn.org/>.
- 797.** Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30:989-995.
- 798.** Zhang KW, Miao J, Mitchell JD, Alvarez-Cardona J, Tomasek K, Su YR, et al. Plasma hepatocyte growth factor for diagnosis and prognosis in light chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC CardioOncol* 2020;2:56-66.
- 799.** Mohan M, Buros A, Mathur P, Gokden N, Singh M, Susanibar S, et al. Clinical characteristics and prognostic factors in multiple myeloma patients with light chain deposition disease. *Am J Hematol* 2017;92:739-745.
- 800.** Grogan M, Dispenzieri A, Gertz MA. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart* 2017;103:1065-1072.
- 801.** Jurcuț R, Onciul S, Adam R, Stan C, Coriu D, Rapezzi C, et al. Multimodality imaging in cardiac amyloidosis: a primer for cardiologists. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:833-844.
- 802.** Lee Chuy K, Drill E, Yang JC, Landau H, Hassoun H, Nahhas O, et al. Incremental value of global longitudinal strain for predicting survival in patients with advanced AL amyloidosis. *JACC CardioOncol* 2020;2:223-231.
- 803.** Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, Elliott P. Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2019;6:1041-1051.
- 804.** Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezak T, et al. Noncontrast magnetic resonance for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:69-80.
- 805.** Comenzo RL, Reece D, Palladini G, Seldin D, Sancharawala V, Landau H, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2012;26:2317-2325.
- 806.** Eckhert E, Witteles R, Kaufman G, Lafayette R, Arai S, Schrier S, et al. Grading cardiac response in AL amyloidosis: implications for relapse and survival. *Br J Haematol* 2019;186:144-146.
- 807.** Vaxman I, Gertz M. Recent advances in the diagnosis, risk stratification, and management of systemic light-chain amyloidosis. *Acta Haematol* 2019;141:93-106.
- 808.** Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:351-361.
- 809.** El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:589-597.
- 810.** Tahir UA, Doros G, Kim JS, Connors LH, Seldin DC, Sam F. Predictors of mortality in light chain cardiac amyloidosis with heart failure. *Sci Rep* 2019;9:8552.
- 811.** Khanna S, Lo P, Cho K, Subbiah R. Ventricular arrhythmias in cardiac amyloidosis: a review of current literature. *Clin Med Insights Cardiol* 2020;14:1179546820963055.
- 812.** Kastritis E, Eleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, et al. Bortezomib, melphalan, and dexamethasone for light-chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2020;38:3252-3260.
- 813.** Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, Zonder J, Minnema MC, Wechalekar AD, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood* 2020;136:71-80.
- 814.** Huang X, Ren G, Chen W, Guo J, Zhao L, Zeng C, et al. The role of induction therapy before autologous stem cell transplantation in low disease burden AL amyloidosis patients. *Amyloid* 2021;28:75-83.
- 815.** Barrett CD, Dobos K, Liedtke M, Tuzovic M, Haddad F, Kobayashi Y, et al. A changing landscape of mortality for systemic light chain amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2019;7:958-966.
- 816.** Zhang KW, Stockerl-Goldstein KE, Lenihan DJ. Emerging therapeutics for the treatment of light chain and transthyretin amyloidosis. *JACC Basic Transl Sci* 2019;4:438-448.
- 817.** Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:46-58.
- 818.** Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J* 2017;7:e546.
- 819.** Shen K, Fu W, Wu Y, Dong Y, Huang Z, Wei Y, et al. Doxycycline combined with bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone chemotherapy for newly diagnosed cardiac light-chain amyloidosis: a multicenter randomized controlled trial. *Circulation* 2021;145:8-17.
- 820.** Salinaro F, Meier-Ewert HK, Miller EJ, Pandey S, Sancharawala V, Berk JL, et al. Longitudinal systolic strain, cardiac function improvement, and survival following treatment of light-chain (AL) cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1057-1064.
- 821.** Palladini G, Foli A, Milani P, Russo P, Albertini R, Lavatelli F, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol* 2012;87:465-471.
- 822.** Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751-3757.
- 823.** Zaremba T, Jakobsen AR, Sogaard M, Thøgersen AM, Johansen MB, Madsen LæB, et al. Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:343-356.
- 824.** Miften M, Mihailidis D, Kry SF, Reft C, Esquivel C, Farr J, et al. Management of radiotherapy patients with implanted cardiac pacemakers and defibrillators: a report of the AAPM TG-203. *Med Phys* 2019;46:e757-e788.
- 825.** Hurkmans CW, Kneijens JL, Oei BS, Maas AJJ, Uiterwaal GJ, van der Borden AJ, et al. Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: a new comprehensive practical guideline in The Netherlands. *Radiat Oncol* 2012;7:198.
- 826.** Indik JH, Gimbel JR, Abe H, Alkimi-Teixeira R, Birgersdotter-Green U, Clarke GD, et al. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2017;14:e97-e153.
- 827.** Zaremba T, Jakobsen AR, Sogaard M, Thøgersen AM, Riahi S. Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. *Europace* 2016;18:479-491.
- 828.** Grant JD, Jensen GL, Tang C, Pollard JM, Kry SF, Krishnan S, et al. Radiotherapy-induced malfunction in contemporary cardiovascular implantable electronic devices: clinical incidence and predictors. *JAMA Oncol* 2015;1:624-632.
- 829.** Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, Malavasi VL, Menegotti L, Alongi F, et al. Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: a consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardioritmiologia (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *Int J Cardiol* 2018;255:175-183.
- 830.** Gomez DR, Poenisch F, Pinnix CC, Sheu T, Chang JY, Memon N, et al. Malfunctions of implantable cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence and predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:570-575.
- 831.** Sharifzadehgan A, Laurans M, Thuillot M, Huertas A, Baudinaud P, Narayanan K, et al. Radiotherapy in patients with a cardiac implantable electronic device. *Am J Cardiol* 2020;128:196-201.
- 832.** Stienen JJC, Ottevanger PB, Wennekes L, Dekker HM, van der Maazen RWM, Mandigers CMPW, et al. Development and evaluation of an educational E-tool to help patients with non-Hodgkin's lymphoma manage their personal care pathway. *JMIR Res Protoc* 2015;4:e6.
- 833.** Murphy P, Levine A, Lerma T, Young S, Hwang J, Goldsby R. A portable survivorship care plan: a tool that helps educate and improve knowledge in childhood cancer survivors. *Support Care Cancer* 2021;29:169-177.
- 834.** Asteggiano R, Aboyans V, Lee G, Salinger S, Richter D. Cardiology care delivered to cancer patients. *Eur Heart J* 2020;41:205-206.
- 835.** Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, et al. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:4-13.
- 836.** Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018;379:948-957.
- 837.** Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019;381:252-263.